



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110372670 B

(45) 授权公告日 2023. 04. 07

(21) 申请号 201910707312.9

(22) 申请日 2014.08.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110372670 A

(43) 申请公布日 2019.10.25

(30) 优先权数据

61/861,884 2013.08.02 US

61/939,098 2014.02.12 US

61/975,448 2014.04.04 US

62/011,948 2014.06.13 US

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2013/081170 2013.08.09 CN

(62) 分案原申请数据

201480053796.5 2014.08.01

(73) 专利权人 法国施维雅药厂

地址 法国叙雷讷

(72) 发明人 塞缪尔·V·阿格雷斯塔 顾重晖

戴维·辛凯因 杨桦 郭丽婷

汤臻 汪建明 张炎锋 周燕

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

专利代理师 贺淑东

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件

US 20130190287 A1, 2013.07.25

CN 101679321 A, 2010.03.24

CN 102573485 A, 2012.07.11

李全林. 成可溶性盐. 《新医药开发与研究
(下册)》. 2008, 第740页.

审查员 薛文君

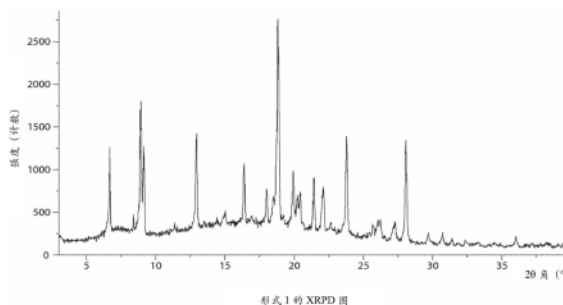
权利要求书1页 说明书66页 附图39页

(54) 发明名称

治疗活性化合物及其使用方法

(57) 摘要

提供了用于治疗癌症的异柠檬酸脱氢酶2 (IDH2) 抑制剂化合物和治疗癌症的方法, 包括向有需要的受试者给予本文中所述的化合物。还提供了由X射线粉末衍射图表征的IDH2抑制剂化合物的多晶型形式, 其具有影响用于制剂用途的体内溶出速率的改进的物理化学特性。



形式1的XRPD图

1.2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]丙-2-醇甲磺酸盐的分离的晶型,其中所述分离的晶型为形式3,其由在7.5、9.3、14.5、18.8、21.3和 $24.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的 2θ 角处具有峰的X射线粉末衍射图表征。

2.如权利要求1所述的分离的晶型,其由图5所示的X射线粉末衍射图表征。

3.权利要求1或2所述的分离的晶型在制备用于治疗晚期恶性血液病的药物中的用途,所述晚期恶性血液病选自急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤和淋巴瘤,其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

4.如权利要求3所述的用途,其中所述药物被制备为以30mg至300mg游离碱当量强度的剂量给予所述晶型,每日一次或每日两次。

5.如权利要求4所述的用途,其中所述剂量为75mg,每日一次或每日两次。

6.如权利要求4所述的用途,其中所述剂量为100mg,每日一次或每日两次。

7.如权利要求4所述的用途,其中所述剂量为150mg,每日一次或每日两次。

8.如权利要求4所述的用途,其中所述剂量为200mg,每日一次或每日两次。

9.如权利要求4所述的用途,其中所述剂型为口服剂型。

10.如权利要求9所述的用途,其中所述口服剂型为片剂。

11.如权利要求4所述的用途,其中每天一次给予所述剂量。

12.如权利要求4所述的用途,其中每天两次给予所述剂量。

13.如权利要求4-12任一项所述的用途,其中所述晚期恶性血液病选自急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)和淋巴瘤。

14.如权利要求13所述的用途,其中所述晚期恶性血液病是急性髓细胞白血病(AML)。

15.如权利要求14所述的用途,其中所述晚期恶性血液病是骨髓增生异常综合征(MDS)。

16.如权利要求14所述的用途,其中所述晚期恶性血液病是慢性粒单核细胞白血病(CMML)。

17.如权利要求15所述的用途,其中所述晚期恶性血液病是淋巴瘤。

18.如权利要求13所述的用途,其中所述晚期恶性血液病是复发性或原发性难治性急性髓细胞白血病。

19.如权利要求3-12任一项所述的用途,其中所述药物作为急性髓细胞白血病的一线、二线、三线或四线治疗给予。

20.药物组合物,其包含如权利要求1所述的分离的晶型和药学可接受的载体。

治疗活性化合物及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2014年08月01日、申请号为201480053796.5、名称为“治疗活性化合物及其使用方法”的发明申请的分案。

[0002] 本申请要求于2013年8月2日提交的美国申请系列号第61/861,884号,于2013年8月9日提交的国际申请系列号第PCT/CN2013/081170号,于2014年2月2日提交的美国申请系列号第61/939,098号,于2014年4月4日提交的美国申请系列号第61/975,448号,和于2014年6月13日提交的美国申请系列号第62/011,948号的优先权,以引用方式将其各自的全部内容并入本文。

[0003] 异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 催化异柠檬酸到2-氧代戊二酸(即, α -酮戊二酸)的氧化脱羧。这些酶属于两个不同的子类,其中一类利用NAD(+)作为电子受体而另一类利用NADP(+)作为电子受体。已经报导了五种异柠檬酸脱氢酶:三种位于线粒体基质的NAD(+) - 依赖性异柠檬酸脱氢酶,和两种NADP(+) - 依赖性异柠檬酸脱氢酶,其中一种是线粒体性的而另一种主要是细胞溶质性的。每一种NADP(+) - 依赖性同工酶都是同源二聚体。

[0004] IDH2(异柠檬酸脱氢酶2(NADP+),线粒体性)也被称为IDH;IDP;IDHM;IDPM;ICD-M;或mNADP-IDH。由该基因编码的蛋白为在线粒体中发现的NADP(+) - 依赖性异柠檬酸脱氢酶。其在中间代谢和产能方面起作用。该蛋白可以与丙酮酸脱氢酶复合物紧密地结合或相互作用。人IDH2基因编码452个氨基酸的蛋白。IDH2的核苷酸和氨基酸序列可以分别作为GenBank条目NM_002168.2和NP_002159.2找到。人类IDH2的核苷酸和氨基酸序列也描述于例如Huh等人,提交到(NOV-1992)EMBL/GenBank/DDBJ数据库;和MGC项目组,Genome Res.14:2121-2127(2004)。

[0005] 非突变体,例如,野生型,IDH2催化异柠檬酸到 α -酮戊二酸(α -KG)的氧化脱羧,从而将NAD⁺(NADP⁺)还原成NADH(NADPH),例如,在以下正向反应中:

[0006] 异柠檬酸+NAD⁺(NADP⁺) \rightarrow α -KG+CO₂+NADH(NADPH)+H⁺

[0007] 已发现存在于某些癌细胞中的IDH2突变导致该酶催化 α -酮戊二酸到R(-)-2-羟戊二酸(2-HG)的NADPH-依赖性还原的新能力。2-HG不是由野生型IDH2形成的。认为2-HG的产生有助于癌症的形成和进展(Dang,L等人,Nature 2009,462:739-44)。

[0008] 因此,突变体IDH2及其新活性(neoactivity)的抑制是用于癌症的潜在的治疗性处理。因此,对具有 α 羟基新活性的IDH2突变体的抑制剂存在持续需求。

[0009] 大规模制造药物组合物的主要关注问题在于活性成分应具有稳定的结晶形态,以确保一致的加工参数和药物质量。尽管存在各种环境条件如温度和湿度的影响,但活性成分在吸湿性、溶解度和稳定性方面必须具有可接受的特性,其可以一致性地重现。如果使用了不稳定的晶型,则结晶形态会在生产和/或储存过程中发生变化,导致质量控制问题和配方不规则。这样的变化会影响生产工艺的可重现性,从而产生不满足高质量和强制适用于药物组合物配方的严格要求的药物制剂。

[0010] 当化合物从溶液或浆液中结晶时,其可以以不同的空间晶格排列结晶,该特性被称为“多晶型现象”。每一种晶型为“多晶型物”。虽然给定物质的多晶型物具有相同的化学组成,但是它们在一种或多种物理特性方面可以彼此不同,如溶解度和离解性、真密度、熔

点、晶体形状、压实行为、流动特性和/或固态稳定性。

[0011] 药学活性物质的多晶型行为在药理学和药理学中非常重要。多晶型物表现的物理特性的差异影响应用参数,如储存稳定性、压缩性和密度(在药物组合物生产中是重要的),和溶出速率(测定活性成分的生物有效性的重要因素)。稳定性的差异会导致化学反应性的变化(例如,不同的氧化作用,使得当剂型为一种多晶型物时比其为另一种多晶型物时脱色更快)或机械变化(例如,随着动力学有利的多晶型物转化为热力学更稳定的多晶型物,片剂在储存时破碎)或两者(例如,一种多晶型物的片剂在高湿度下比另一种多晶型物更易于分解)。此外,晶体的物理特性在加工中可以是重要的:例如,一种多种晶型物更可能形成导致固体形式聚集的溶剂化物并且增加固体处理的难度,或者可能难以过滤和洗涤掉杂质(即,一种多晶型物相对于另一种多晶型物,它们之间的颗粒形状和粒度分布可以是不同的)。

[0012] 虽然人们希望具有改进的化学和物理特性的药物制剂,但还没有制备用于该制剂的现有分子的新晶型(例如,多晶型物)的可预测的手段。对于在药物制剂生产和储存过程中可能遇到的环境范围内具有一致的物理特性的突变体IDH2的抑制剂的晶型存在需要。这样的晶型在治疗晚期恶性血液病中具有效用,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,以及具有适用于大规模生产和配制的特性。

[0013] 全部内容以引用方式并入本文的WO 2013/102431号PCT公开和US 2013/0190287号美国公开公开了抑制IDH2突变体(例如,IDH2R140Q和IDH2R 172K)的化合物。这些申请另外地公开了用于制备突变体IDH2的抑制剂的方法,包含这些化合物的药物组合物,以及其用于治疗与突变体IDH2的过表达和/或扩增相关的疾病、障碍或病症(例如,癌症)的方法。

[0014] 发明概述

[0015] 本文公开了治疗晚期恶性血液病的方法,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),各自特征在于IDH2的突变体等位基因的存在。

附图说明

[0016] 图1是化合物3形式1的X射线粉末衍射图(XRPD)。

[0017] 图2是化合物3形式2的X射线粉末衍射图(XRPD)。

[0018] 图3是化合物3形式2的差示扫描量热法(DSC)曲线。

[0019] 图4是化合物3形式2的热重分析(TGA)。

[0020] 图5是化合物1形式3的X射线粉末衍射图(XRPD)。

[0021] 图6是化合物1形式3的差示扫描量热法(DSC)曲线。

[0022] 图7是化合物1形式3的热重分析(TGA)曲线。

[0023] 图8是化合物1形式3的动态蒸汽吸附(DYS)曲线。

[0024] 图9是化合物1形式4的X射线粉末衍射图(XRPD)。

[0025] 图10是化合物1形式4的差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)曲线。

[0026] 图11是化合物1形式5的X射线粉末衍射图(XRPD)。

- [0027] 图12是化合物1形式5的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0028] 图13是化合物1形式6的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0029] 图14是化合物1形式6的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0030] 图15是化合物1形式7的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0031] 图16是化合物1形式7的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0032] 图17是化合物1形式8的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0033] 图18是化合物1形式8的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0034] 图19是化合物1形式9的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0035] 图20是化合物1形式9的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0036] 图21是化合物1形式10的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0037] 图22是化合物1形式10的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0038] 图23是化合物1形式11的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0039] 图24是化合物1形式11的差示扫描量热法 (DSC) 曲线。
- [0040] 图25是化合物1形式11的热重分析 (TGA) 曲线。
- [0041] 图26是化合物1形式12的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0042] 图27是化合物1形式12的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0043] 图28是化合物1形式13的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0044] 图29是化合物1形式13的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0045] 图30是化合物1形式14的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0046] 图31是化合物1形式14的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0047] 图32是化合物1形式15的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0048] 图33是化合物1形式15的差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 曲线。
- [0049] 图34是化合物3形式16的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0050] 图35是化合物3形式16的差示扫描量热法 (DSC) 曲线。
- [0051] 图36是化合物3形式16的热重分析 (TGA) 曲线。
- [0052] 图37是化合物3形式17的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0053] 图38是化合物3形式18的X射线粉末衍射图 (XRPD)。
- [0054] 图39是化合物3形式19的X射线粉末衍射图 (XRPD)。

[0055] 发明详述

[0056] 在以下描述中阐明或在附图中说明的组分的构建以及排列的细节不意在使限定的。其他实施发明的实施方式和不同方式明确地包括在内。此外,在本文中使用的措辞和术语不应视为是限定性的。本文的“包括”、“包含”或“具有”、“含有”、“涉及”及其变体的使用意在包括其后所列举的条目及其等价物以及另外的条目。

[0057] 定义:

[0058] 如以上所使用的,并且在本发明的说明书全文中,除非另外指明,以下术语应理解为具有以下含义。

[0059] 如本文所使用的,术语“升高的2-HG水平”是指比不携带突变体IDH等位基因(例如,突变体IDH2等位基因)的受试者中存在的2-HG高10%、20%、30%、50%、75%、100%、200%、500%或更多。术语“升高的2-HG水平”可以是指细胞内、肿瘤内、包括肿瘤的器官内

或体液内的2-HG的量。

[0060] 术语“体液”包括以下一种或多种：包围胎儿的羊水、房水、血液（例如，血浆）、血清、脑脊液、耳垢、食糜、考珀液、女性射精、间质液、淋巴液、母乳、粘液（例如，鼻腔引流或痰）、胸膜液、脓、唾液、皮脂、精液、血清、汗液、泪液、尿液、阴道分泌物或呕吐物。

[0061] 如本文所使用的，术语“抑制”或“预防”包括完全和部分抑制和预防。抑制剂可以完全或部分抑制预期的靶标。

[0062] 术语“突变体IDH2抑制剂”或“IDH2突变体的抑制剂”是指结合于IDH2突变体亚单位和例如通过抑制二聚体（例如，突变体IDH2亚单位的同源二聚体或突变体和野生型亚单位的异源二聚体）的形成抑制新活性的分子，例如多肽、肽或小分子（例如，小于1,000道尔顿的分子）或适体。在一些实施方式中，新活性抑制为至少约60%、70%、80%、90%、95%或99%。

[0063] 术语“治疗”是指降低、抑制、减轻、消除、阻止或稳定疾病/障碍（晚期恶性血液病，如急性髓细胞白血病（AML）、骨髓增生异常综合征（MDS）、慢性粒单核细胞白血病（CMML）、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤（例如，T细胞淋巴瘤），各自特征在于存在IDH2的突变体等位基因）的发展或进展，减轻疾病/障碍的严重程度或改善与疾病/障碍相关的症状。

[0064] 如本文所使用的，有效治疗障碍的化合物（包括其晶型）的量，或“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指在单剂量或多剂量给予受试者时，超出在没有该治疗的情况下所预期地有效治疗细胞，或治愈、缓和、缓解或改善患有障碍的受试者的化合物或其药学上可接受的盐（包括其晶型）的量。

[0065] 如本文所使用的，术语“受试者”意在指代人类。示例性的人类受试者包括患有疾病，例如本文描述的疾病的人类患者（称为患者）或正常受试者。

[0066] “游离碱当量”或“游离碱当量强度”是与游离碱化合物3剂量等价的化合物1或化合物3的另一种药学上可接受的盐的量。例如，30mg（游离碱当量强度）将等于36mg的化合物1，50mg（游离碱当量强度）将等于60mg的化合物1，75mg（游离碱当量强度）将等于90mg，100mg（游离碱当量强度）将等于120mg，以及125mg（游离碱当量强度）将等于150mg。

[0067] “形式1”或“化合物3形式1”可互换使用，并且描述化合物3的形式1，如在以下实施例部分中的实施例3A中合成的，并且如以下所描述并且由图1所示的数据表示。

[0068] “形式2”或“化合物3形式2”可互换使用，并且描述化合物3的形式2，如在以下实施例部分中的实施例4A中合成的，并且如以下所描述并且由图2、图3和图4所示的数据表示。

[0069] “形式3”或“化合物1形式3”可互换使用，并且描述化合物1的形式3，如在以下实施例部分中的实施例6A中合成的，并且如以下所描述并且由图5、图6、图7和图8所示的数据表示。

[0070] “形式4”或“化合物1形式4”可互换使用，并且描述化合物1的形式4，如在以下实施例部分中的实施例7A中合成的，并且如以下所描述并且由图9和图10所示的数据表示。

[0071] “形式5”或“化合物1形式5”可互换使用，并且描述化合物1的形式5，如在以下实施例部分中的实施例8A中合成的，并且如以下所描述并且由图11和图12所示的数据表示。

[0072] “形式6”或“化合物1形式6”可互换使用，并且描述化合物1的形式6，如在以下实施例部分中的实施例9A中合成的，并且如以下所描述并且由图13和图14所示的数据表示。

[0073] “形式7”或“化合物1形式7”可互换使用，并且描述化合物1的形式7，如在以下实施

例部分中的实施例10A中合成的,并且如以下所描述并且由图15和图16所示的数据表示。

[0074] “形式8”或“化合物1形式8”可互换使用,并且描述化合物1的形式8,如在以下实施例部分中的实施例11A中合成的,并且如以下所描述并且由图17和图18所示的数据表示。

[0075] “形式9”或“化合物1形式9”可互换使用,并且描述化合物1的形式9,如在以下实施例部分中的实施例12A中合成的,并且如以下所描述并且由图19和图20所示的数据表示。

[0076] “形式10”或“化合物1形式10”可互换使用,并且描述化合物1的形式10,如在以下实施例部分中的实施例13A中合成的,并且如以下所描述并且由图21和图22所示的数据表示。

[0077] “形式11”或“化合物1形式11”可互换使用,并且描述化合物1的形式11,如在以下实施例部分中的实施例14A中合成的,并且如以下所描述并且由图23、图24和图25所示的数据表示。

[0078] “形式12”或“化合物1形式12”可互换使用,并且描述化合物1的形式12,如在以下实施例部分中的实施例15A中合成的,并且如以下所描述并且由图26和图27所示的数据表示。

[0079] “形式13”或“化合物1形式13”可互换使用,并且描述化合物1的形式13,如在以下实施例部分中的实施例16A中合成的,并且如以下所描述并且由图28和图29所示的数据表示。

[0080] “形式14”或“化合物1形式14”可互换使用,并且描述化合物1的形式14,如在以下实施例部分中的实施例17A中合成的,并且如以下所描述并且由图30和图31所示的数据表示。

[0081] “形式15”或“化合物1形式15”可互换使用,并且描述化合物1的形式15,如在以下实施例部分中的实施例18A中合成的,并且如以下所描述并且由图32和图33所示的数据表示。

[0082] “形式16”或“化合物3形式16”可互换使用,并且描述化合物3的形式16,如在以下实施例部分中的实施例2A中合成的,并且如以下所描述并且由图34、图35和图36所示的数据表示。

[0083] “形式17”或“化合物3形式16”可互换使用,并且描述化合物3的形式16,如在以下实施例部分中的实施例20A中合成的,并且如以下所描述并且由图37所示的数据表示。

[0084] “形式18”或“化合物3形式16”可互换使用,并且描述化合物3的形式16,如在以下实施例部分中的实施例21A中合成的,并且如以下所描述并且由图38所示的数据表示。

[0085] “形式19”或“化合物3形式16”可互换使用,并且描述化合物3的形式16,如在以下实施例部分中的实施例22A中合成的,并且如以下所描述并且由图39所示的数据表示。

[0086] 如本文所使用,“结晶”是指具有高度规则的化学结构的固体。具体地,结晶化合物3或化合物1可以制备成化合物3或化合物1的一种或多种单一晶型。出于本申请的目的,术语“晶型”、“单一晶型”和“多晶型物”是同义词;术语在具有不同特性(例如,不同的XRPD图和/或不同的DSC扫描结果)的晶体之间有区别。术语“多晶型物”包括假多晶型物,其通常是材料的不同的溶剂化物,因此其特性彼此不同。因此,每种不同的多晶型物和化合物3或化合物1的假多晶型物在本文中视为不同的单一晶型。

[0087] “基本上结晶”是指可以是至少特定重量百分比结晶的形式。特定的百分比为

10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%和100%之间的任意百分比。在一些实施方式中,基本上结晶是指至少70%结晶的化合物3或化合物1。在其他实施方式中,基本上结晶是指为至少90%结晶的化合物3或化合物1。

[0088] 如本文所使用,术语“分离的”是指可以是特定百分比的化合物1或化合物3的具体晶型的形式。特定的百分比为90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或90%至100%之间的任意百分比。

[0089] 术语“溶剂化物或溶剂化的”是指本发明的化合物(包括其晶型)与一个或多个溶剂分子的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情况下,溶剂化物能够分离,例如,当一个或多个溶剂分子结合在结晶固体的晶格中时。“溶剂化物或溶剂化的”包括溶液相和可分离的溶剂化物两者。代表性的溶剂化物包括例如,水合物、乙醇化物或甲醇化物。

[0090] 术语“水合物”是这样的溶剂化物,其中所述溶剂分子为以确定的化学计量存在的 H_2O ,并且可以例如包括半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。

[0091] 术语“混合物”用来指混合物的组合要素,而不论组合的相态如何(例如,液体或液体/结晶)。

[0092] 术语“引晶”用来指添加结晶材料以引发重结晶或结晶。

[0093] 术语“抗溶剂”用来指其中化合物(包括其晶型)难溶的溶剂。

[0094] 如本文所使用,术语“约”是指大约、在……左右、粗略地或附近。当术语“约”与数值范围结合使用时,其通过扩展阐明的数值以上和以下的边界来修饰范围。一般地,术语“约”用于本文来以10%的变化修饰指明值以上和以下的数值。

[0095] 药物组合物和治疗方法

[0096] 本文提供了一种治疗晚期恶性血液病的方法,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,该方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的突变体IDH2抑制剂。

[0097] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,该方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的突变体IDH2抑制剂。

[0098] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法,所述晚期恶性血液病选自急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤和淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,该方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的化合物3,或其药学上可接受的盐。

[0099] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,该方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1。

[0100] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白

血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因, 该方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的 2-甲基-1-[(4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基)氨基]丙-2-醇甲磺酸盐 (化合物1)。

[0101] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或 B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因, 该方法包括向有需要的受试者给予包含治疗有效量的突变体 IDH2 抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0102] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病选自急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤和淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或 B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因, 该方法包括向有需要的受试者给予包含治疗有效量的化合物3或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0103] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或 B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因, 该方法包括向有需要的受试者给予包含治疗有效量的化合物1和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0104] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因, 该方法包括向有需要的受试者给予包含治疗有效量的化合物1和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0105] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤), 其特征均在于 IDH2 的突变体等位基因的存在, 该方法包括向有需要的受试者给予包含治疗有效量的化合物1和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0106] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或 B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因, 该刚发包括向有需要的受试者给予治疗有效量的化合物1或其晶型; 或治疗有效剂量的化合物3或其晶型。

[0107] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或 B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因, 该方法包括向有需要的受试者给予包含治疗有效量的化合物1或其晶型; 或治疗有效剂量的化合物3或其晶型; 和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0108] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白

血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因的存在, 该方法包括向有需要的受试者给予包含治疗有效量的化合物 1 或其晶型; 或治疗有效剂量的化合物 3 或其晶型; 和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0109] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病选自急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤和淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或 B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因, 该方法包括向有需要的受试者给予治疗有效剂量的化合物 3 的药学上可接受的盐, 其中所述治疗有效剂量为约 30mg 至约 300mg (游离碱当量强度), 每日一次或每日两次 (例如, 约 30mg 至约 200mg, 每日一次或每日两次; 或约 30mg 至约 150mg, 每日一次或每日两次)。在一种实施方式中, 治疗有效剂量为 30mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 50mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 75mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 100mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 125mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 150mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 175mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 200mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 225mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 250mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 275mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。在另一种实施方式中, 治疗有效剂量为 300mg 的游离碱当量强度, 每日一次或每日两次。

[0110] 在一些实施方式中, 在本发明的方法中, 化合物 3 的药学上可接受的盐作为 5mg、10mg、50mg 或 200mg 游离碱当量强度片剂的任何组合口服给予, 每日两次或每日一次。在一些实施方式中, 化合物 1 作为 5mg、10mg、50mg 或 200mg 游离碱当量强度片剂的任何组合口服给予, 每日两次或每日一次。在一些实施方式中, 化合物 1 的晶型作为 5、10、50 或 200mg 游离碱当量强度片剂的任何组合口服给予, 每日两次或每日一次。

[0111] 在一些实施方式中, 在本发明的方法中, 化合物 3 的药学上可接受的盐作为 5、10、50、100、150 或 200mg 游离碱当量强度片剂的任何组合口服给予, 每日两次或每日一次。在一些实施方式中, 化合物 1 作为 5、10、50、100、150 或 200mg 游离碱当量强度片剂的任何组合口服给予, 每日两次或每日一次。在一些实施方式中, 化合物 1 的晶型作为 5、10、50、100、150 或 200mg 游离碱当量强度片剂的任何组合口服给予, 每日两次或每日一次。

[0112] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或 B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在 IDH2 的突变体等位基因, 该方法包括以至少约 30mg (游离碱当量强度) (例如, 以约 30mg 至约 300mg; 约 30mg 至约 200mg; 或约 30mg 至约 150mg (游离碱当量强度) 的量) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物 1。

[0113] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白

血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因, 该方法包括以至少约30mg (游离碱当量强度) (例如, 以约30mg至约300mg; 约30mg至约200mg; 或约30mg至约150mg (游离碱当量强度) 的量) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1。

[0114] 在一些实施方式中, 治疗晚期恶性血液病的方法包括以至少约30mg (游离碱当量强度) (例如, 以约30mg至约300mg; 约30mg至约200mg; 或约30mg至约150mg (游离碱当量强度) 的量) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型; 或化合物3或其晶型, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

[0115] 在一些实施方式中, 治疗晚期恶性血液病的方法包括以约30mg至约300mg (游离碱当量强度) (例如, 以约30mg至约300mg; 约30mg至约200mg; 或约30mg至约150mg (游离碱当量强度) 的量) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型; 或化合物3或其晶型, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

[0116] 在一些实施方式中, 在第一次给药后约8小时至约16小时提供第二次每日给药。

[0117] 在一种实施方式中, 剂量为30mg (游离碱当量强度), 每日两次。在另一种实施方式中, 剂量为50mg (游离碱当量强度), 每日两次。在另一种实施方式中, 剂量为75mg (游离碱当量强度), 每日两次。在另一种实施方式中, 剂量为100mg (游离碱当量强度), 每日两次。在另一种实施方式中, 剂量为125mg (游离碱当量强度), 每日两次。在另一种实施方式中, 剂量为150mg (游离碱当量强度), 每日两次。在另一种实施方式中, 剂量为175mg (游离碱当量强度), 每日两次。在另一种实施方式中, 剂量为200mg (游离碱当量强度), 每日两次。在另一种实施方式中, 剂量为225mg (游离碱当量强度), 每日两次。在另一种实施方式中, 剂量为250mg (游离碱当量强度), 每日两次。

[0118] 在一些实施方式中, 治疗晚期恶性血液病的方法包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型; 或化合物3或其晶型, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS) 或慢性粒单核细胞白血病 (CMML), 其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

[0119] 在一种实施方式中, 所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的AML的方法, 包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型; 或化合物3或其晶型。

[0120] 在一种实施方式中, 所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的AML的方法, 包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量, 以片剂的口服剂型每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型。

[0121] 在一种实施方式中, 所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的MDS的方法, 包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型; 或化合物3或其晶型。

[0122] 在一种实施方式中, 所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的MDS

的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量,以片剂的口服剂型每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0123] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的CMML的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0124] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的CMML的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量,以片剂的口服剂型每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0125] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的髓样肉瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0126] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的髓样肉瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量,以片剂的口服剂型每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0127] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的多发性骨髓瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0128] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的多发性骨髓瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量,以片剂的口服剂型每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0129] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的淋巴瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0130] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的淋巴瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量,以片剂的口服剂型每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0131] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的T细胞淋巴瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0132] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的T细胞淋巴瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量,以片剂的口服剂型每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0133] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的B细胞淋巴瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0134] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的B细胞淋巴瘤的方法,包括以约75mg至约150mg (游离碱当量强度) 的剂量,以片剂的口服剂型每日两次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0135] 在一些实施方式中,在第一次每日给药后约10小时至约14小时之间提供第二次每

日给药。

[0136] 在一些实施方式中,本文描述的方法包括以约30mg、约50mg、约75mg、约100mg、125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg或约250mg (其各自为游离碱当量强度)的剂量每日两次向受试者口服给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,在初始每日剂量后4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20小时给予第二次每日剂量。

[0137] 在一些实施方式中,治疗晚期恶性血液病的方法包括以约75mg至约300mg (游离碱当量强度)的剂量每日一次 (例如,约75mg至约200mg (游离碱当量强度),每日一次)向有需要的受试者给予化合物1,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

[0138] 在一些实施方式中,治疗晚期恶性血液病的方法包括以约75mg至约3000mg (游离碱当量强度)的剂量每日一次 (例如,约75mg至约200mg (游离碱当量强度),每日一次)向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如,T细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

[0139] 在一些实施方式中,治疗晚期恶性血液病的方法包括以约75mg至约3000mg (游离碱当量强度)的剂量每日一次 (例如,约75mg至约200mg (游离碱当量强度),每日一次)向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML) 或淋巴瘤 (例如,T细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

[0140] 在一种实施方式中,剂量为100mg (游离碱当量强度),每日一次。在一种实施方式中,剂量为150mg (游离碱当量强度),每日一次。在一种实施方式中,剂量为175mg (游离碱当量强度),每日一次。在一种实施方式中,剂量为200mg (游离碱当量强度),每日一次。在一种实施方式中,剂量为225mg (游离碱当量强度),每日一次。在一种实施方式中,剂量为250mg (游离碱当量强度),每日一次。在一种实施方式中,剂量为275mg (游离碱当量强度),每日一次。

[0141] 在一些实施方式中,治疗晚期恶性血液病的方法包括以约150mg至约300mg (游离碱当量强度)的剂量每日一次 (例如,约150mg至约200mg (游离碱当量强度),每日一次)向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS) 或慢性粒单核细胞白血病 (CMML),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

[0142] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的AML的方法,包括以约100mg至约300mg (游离碱当量强度)的剂量每日一次 (例如,约150mg至约200mg (游离碱当量强度),每日一次)向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0143] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的AML的方法,包括以约150mg至约300mg (游离碱当量强度)的剂量,以片剂的口服剂型每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型。

[0144] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的MDS的方法,包括以约100mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0145] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的MDS的方法,包括以约150mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量,以片剂的口服剂型每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0146] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的CMML的方法,包括以约100mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0147] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的CMML的方法,包括以约150mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量,以片剂的口服剂型每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0148] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的髓样肉瘤的方法,包括以约100mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0149] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的髓样肉瘤的方法,包括以约150mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量,以片剂的口服剂型每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0150] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的多发性骨髓瘤的方法,包括以约100mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0151] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的多发性骨髓瘤的方法,包括以约150mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量,以片剂的口服剂型每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0152] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的淋巴瘤的方法,包括以约100mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0153] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的淋巴瘤的方法,包括以约150mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量,以片剂的口服剂型每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0154] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的T细胞淋巴瘤的方法,包括以约100mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0155] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的T细胞淋巴瘤的方法,包括以约150mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量,以片剂的口服剂型每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0156] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在的B细胞淋巴瘤的方法,包括以约100mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0157] 在一种实施方式中,所述方法为治疗特征在于存在IDH2的突变体等位基因的存在B细胞淋巴瘤的方法,包括以约150mg至约300mg(游离碱当量强度)的剂量,以片剂的口服剂型每日一次向有需要的受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0158] 在一些实施方式中,所述方法包括以约75、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg(其各自为游离碱当量强度)的剂量每日一次口服向受试者给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0159] 将理解的是,可以在白天或晚上的任何时间服用治疗有效剂量的化合物1或其晶型;或治疗有效剂量的化合物3或其晶型。在一些实施方式中,在早晨服用治疗有效剂量的化合物1。在其他实施方式中,在傍晚服用治疗有效剂量的化合物1或其晶型;或治疗有效剂量的化合物3或其晶型。将理解的是,可以在进食或不进食的情况下服用治疗有效剂量的化合物1或其晶型;或治疗有效剂量的化合物3或其晶型。在一些实施方式中,随餐服用治疗有效剂量的化合物1或其晶型;或治疗有效剂量的化合物3或其晶型(例如,在高脂餐开始后30分钟给予单次口服剂量[高脂食品和药物管理局标准餐:例如,2个在黄油中烹饪的超大鸡蛋,2片烟熏经烹饪的培根,2片含黄油的白面包,4盎司炸薯饼和8盎司全脂奶(3.3%)]。在一些实施方式中,受试者被要求在服用治疗有效剂量的化合物1或其晶型;或治疗有效剂量的化合物3或其晶型后禁食至少4小时。除了在给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型前1小时直到后1小时以外(例外是在给药的同时提供240mL水),可随意饮水。

[0160] 在一些实施方式中,在禁食的同时服用治疗有效剂量的化合物1或其晶型;或治疗有效剂量的化合物3或其晶型(例如,在10小时禁食过夜后给予单次口服剂量)。

[0161] 在一种实施方式中,本发明包括口服剂型,所述口服剂型包括治疗有效剂量的化合物1或其晶型;或治疗有效剂量的化合物3或其晶型。在另一种实施方式中,本发明包括5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、150mg或200mg(其各自为游离碱当量强度)口服剂型,所述口服剂型包括化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,口服剂型还包括一种或多种药学上可接受的载体。

[0162] 在一种实施方式中,本发明包括用于在有需要的受试者中治疗晚期恶性血液病的方法的化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。在一种实施方式中,本发明包括用于在有需要的受试者中治疗晚期恶性血液病的方法的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效剂量的化合物1或其晶型;或治疗有效剂量的化合物3或其晶型,和一种或多种药学上可接受的载体,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

[0163] 本文还提供了在患有晚期恶性血液病的受试者中降低2-HG的治疗前或基线水平(例如,在患者中治疗前第-3天,或在未患有IDH-2基因突变的疾病的受试者中测量的水平),降低骨髓和/或外周血原始细胞的治疗前或基线水平(例如,在患者中治疗前第-3天,或在未患有IDH-2基因突变的疾病的受试者中测量的水平),和/或提高中性粒细胞计数的治疗前或基线水平(例如,在患者中治疗前第-3天,或在未患有IDH-2基因突变的疾病的受

试者中测量的水平)的方法,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,所述方法包括向受试者给予(a)剂量为至少约30mg(游离碱当量强度)的化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型,每日一次或每日两次(例如,以相当于游离碱化合物3的约30mg至约300mg的量(例如,约30mg至约200mg,每日一次或每日两次;或约30mg至约150mg,每日一次或每日两次)),或(b)药物组合物,所述药物组合物包含剂量为至少约30mg(游离碱当量强度)(例如,以相当于游离碱化合物3的约30mg至约300mg的量(例如,约30mg至约200mg,每日一次或每日两次;或约30mg至约150mg,每日一次或每日两次))的化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型,以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0164] 本文还提供了在患有晚期恶性血液病的受试者中降低骨髓和/或外周血原始细胞的治疗前或基线水平(例如,在患者中治疗前第-3天,或在未患有IDH-2基因突变的疾病的受试者中测量的水平)的方法(例如,降低至少50%),所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于IDH2的突变体等位基因的存在,所述方法包括:

[0165] 获得受试者中的骨髓和/或外周血原始细胞的治疗前或基线水平的信息(例如,测量治疗前或基线水平);

[0166] 向受试者给予(a)剂量为至少约30mg(游离碱当量强度)的化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型(例如,以等于游离碱化合物3的约30mg至约300mg的量(例如,约30mg至约200mg,每日一次或每日两次;或约30mg至约150mg,每日一次或每日两次)),或(b)药物组合物,所述药物组合物包含剂量为至少约30mg(游离碱当量强度)的化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型(例如,以相当于游离碱化合物3的约30mg至约300mg的量(例如,约30mg至约200mg,每日一次或每日两次;或约30mg至约150mg,每日一次或每日两次)),以及一种或多种药学上可接受的载体;

[0167] 获得受试者中的骨髓和/或外周血原始细胞的治疗后水平的信息(例如,测量治疗后水平);

[0168] 将受试者中的骨髓和/或外周血原始细胞的治疗后水平与治疗前或基线水平比较;和

[0169] 确定骨髓和/或外周血原始细胞的水平降低(例如,降低至少50%)。

[0170] 在一些实施方式中,所述方法包括使骨髓和/或外周血原始细胞的水平与治疗前或基线水平(例如,在患者中治疗前第-3天或在未患有IDH-2基因突变的疾病的受试者中测量的水平)相比降低至少50%(例如,50%、50.5%、51%、51.5%、52%、52.5%、53%、53.5%、54%或54.5%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)。在一些实施方式中,所述方法包括使骨髓和/或外周血原始细胞的水平与治疗前或基线水平相比降低小于5%(例如,0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.25%、2.5%、2.75%、3%、3.25%、3.5%、3.75%、4%、4.25%、4.5%、4.75%或5%)的总骨髓细胞。

[0171] 本文还提供了在患有晚期恶性血液病的受试者中提高中性粒细胞计数的治疗前

或基线水平(例如,在患者中治疗前第-3天或在未患有IDH-2基因突变的疾病的受试者中测量的水平)(例如,提高至至少 $1.0 \times 10^9/L$)的方法,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,所述方法包括:

[0172] 获得受试者中的中性粒细胞计数的治疗前或基线水平的信息(例如,测量治疗前或基线水平);

[0173] 向受试者给予(a)剂量为至少约30mg(游离碱当量强度)的化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型(例如,以等于游离碱化合物3的约30mg至约300mg的量(例如,约30mg至约200mg,每日一次或每日两次;或约30mg至约150mg,每日一次或每日两次)),或(b)药物组合物,所述药物组合物包含剂量为至少约30mg(游离碱当量强度)的化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型(例如,以相当于游离碱化合物3的约30mg至约300mg的量(例如,约30mg至约200mg,每日一次或每日两次;或约30mg至约150mg,每日一次或每日两次)),以及一种或多种药学上可接受的载体;

[0174] 获得受试者中的中性粒细胞计数的治疗后水平的信息(例如,测量治疗后水平);

[0175] 将受试者中的中性粒细胞计数的治疗后水平与治疗前或基线水平比较;和

[0176] 确定中性粒细胞计数的水平升高(例如,升高至至少 $1.0 \times 10^9/L$)。

[0177] 在一些实施方式中,所述方法包括使受试者中的中性粒细胞计数升高至至少 $1.0 \times 10^9/L$ (例如, $1.0 \times 10^9/L$ 、 $1.5 \times 10^9/L$ 、 $2.0 \times 10^9/L$ 、 $2.5 \times 10^9/L$ 、 $3.0 \times 10^9/L$ 、 $3.5 \times 10^9/L$ 、 $4.0 \times 10^9/L$ 、 $4.5 \times 10^9/L$ 、 $5.0 \times 10^9/L$ 、 $5.5 \times 10^9/L$ 、 $6.0 \times 10^9/L$ 、 $6.5 \times 10^9/L$ 、 $7.0 \times 10^9/L$ 或 $7.5 \times 10^9/L$)。在一些实施方式中,所述方法包括使受试者中的中性粒细胞计数升高至至少 $0.5 \times 10^9/L$ (例如, $0.5 \times 10^9/L$ 、 $0.6 \times 10^9/L$ 、 $0.7 \times 10^9/L$ 、 $0.8 \times 10^9/L$ 、 $0.9 \times 10^9/L$ 或 $1.0 \times 10^9/L$)。

[0178] 在一种实施方式中,突变体IDH2抑制剂为多肽。在一种实施方式中,所述多肽在突变体酶的新活性方面起到显性负性(dominant negative)的作用。多肽可以对应于全长IDH2或其片段。多肽无需与野生型IDH2的相应的残基完全相同,但在实施方式中与野生型IDH2具有至少60、70、80、90或95%的同源性。

[0179] 在一种实施方式中,突变体IDH2抑制剂(例如通过竞争结合于突变体酶)降低IDH2新活性突变体蛋白对NADH、NADPH或二价金属离子(例如 Mg^{2+} 或 Mn^{2+})的亲合力,或降低NADH、NADPH或二价金属离子的水平或可用性。在一种实施方式中,通过将 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 替换为 Ca^{2+} 来抑制该酶。

[0180] 在一种实施方式中,突变体IDH2抑制剂降低IDH2新活性的水平,例如,2-HG新活性。

[0181] 在一种实施方式中,突变体IDH2抑制剂降低具有IDH2突变体的新活性的突变体的产物水平,例如,其降低2-HG(例如,R-2-HG)的水平。

[0182] 在一种实施方式中,突变体IDH2抑制剂直接与突变体IDH2蛋白相互作用,例如结合,或直接与突变体IDH2mRNA相互作用,例如结合。

[0183] 在一种实施方式中,突变体IDH2抑制剂直接与突变体IDH2蛋白相互作用,例如其结合于突变体IDH2蛋白。

[0184] 在一种实施方式中,突变体IDH2抑制剂直接与突变体IDH2mRNA相互作用,例如其结合于突变体IDH2mRNA。

[0185] 在一种实施方式中,突变体IDH2抑制剂例如通过与突变体IDH2蛋白相互作用(例如与突变体IDH2蛋白结合)降低新活性(neoactive)酶活性的量。

[0186] 在一种实施方式中,突变体IDH2抑制剂为小分子(例如,化合物1),并且与突变体RNA(例如,突变体IDH2mRNA)相互作用(例如结合)。

[0187] 在一些实施方式中,突变体IDH2抑制剂还可以包括一种或多种同位素取代。例如,H可以为任何同位素形式,包括¹H、²H(D或氘)和³H(T或氚);C可以为任何同位素形式,包括¹¹C、¹²C、¹³C和¹⁴C;N可以为任何同位素形式,包括¹³N、¹⁴N和¹⁵N;O可以为任何同位素形式,包括¹⁵O、¹⁶O和¹⁸O;F可以为任何同位素形式,包括¹⁸F;等等。例如,化合物富含至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的H、C、N、O和/或F的具体同位素形式。例如,化合物1或化合物3的同位素取代可以包括在化合物1或2的一个或多个氢原子处的氘取代的化合物1或2。化合物1或化合物3的同位素取代可以包括2-甲基-1-[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基-4-¹⁴C]氨基]丙-2-醇;1-((4-(6-(二氟(氟-¹⁸F)甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇,1-((4-((2-(二氟(氟-¹⁸F)甲基)吡啶-4-基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇,2-(((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)甲基)丙-1,1,1,3,3,3-d6-2-醇;2-甲基-1-((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)丙-1,1-d2-2-醇或其药学上可接受的盐(例如,2-甲基-1-[4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基-4-¹⁴C]氨基]丙-2-醇甲磺酸盐;1-((4-(6-(二氟(氟-¹⁸F)甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇甲磺酸盐,1-((4-((2-(二氟(氟-¹⁸F)甲基)吡啶-4-基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇)甲磺酸盐,2-(((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)甲基)丙-1,1,1,3,3,3-d6-2-醇甲磺酸盐;2-甲基-1-((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)丙-1,1-d2-2-醇甲磺酸盐)。

[0188] 这些治疗方法和药物组合物通过以下详述和以下给出的说明性实例进一步说明。

[0189] 组合物和给药途径

[0190] 在给予受试者之前,本文所述的方法中利用的突变体IDH2抑制剂(例如,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型)可以与一种或多种药学上可接受的载体或佐剂一起配制成药学上可接受的组合物。

[0191] 术语“药学上可接受的载体或佐剂”是指可以与本文所述的化合物一起给予受试者的载体或佐剂,并且所述载体或佐剂不破坏其药理活性并且当以足以递送治疗量的化合物给予时是无毒的。

[0192] 在一些实施方式中,可以用于药物组合物中的药学上可接受的载体、佐剂和溶媒包括但不限于,离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDDS),如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;用于药物剂型中的表面活性剂,如吐温或其他类似的聚

合物递送基质；血清蛋白，如人血清白蛋白；缓冲物质，如磷酸盐；甘氨酸；山梨酸；山梨酸钾；饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物；水；盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸盐、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精，如 α -、 β -和 γ -环糊精或化学修饰的衍生物，如羟烷基环糊精，包括2-和3-羟丙基- β -环糊精或其他可溶性衍生物还可以有利地用于提高本文所述的配方的化合物的递送。

[0193] 在一些实施方式中，药物组合物可以口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入型贮器给予，优选地通过口服给予或通过注射给予。本发明的一个方面的药物组合物可以包含任何常规的无毒药学上可接受的载体、佐剂或溶媒。在一些情况下，可以使用药学上可接受的酸、碱或缓冲液来调节制剂的pH以提高配制的化合物或其递送形式的稳定性。如本文使用的术语肠胃外包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0194] 在一些实施方式中，药物组合物可以是无菌注射制剂的形式，例如，作为无菌注射水性或油性混悬剂形式。该混悬剂可以根据本领域已知的技术，使用适合的分散剂或润湿剂（例如，吐温80）和助悬剂配制。无菌注射制剂还可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬剂，例如，作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的溶媒和溶剂为甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油常规地作为溶剂或悬浮介质采用。出于该目的，可以采用任意温和的固定油，包括合成性甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸，如油酸及其甘油酯衍生物在可注射制剂的制备中是有用的，同天然的药学上可接受的油一样，如橄榄油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙炔化形式。这些油溶液或混悬剂还可以包含长链醇稀释剂或分散剂或羧甲基纤维素或通常用于配制药学上可接受的剂型（如乳剂或混悬剂）的类似的分散剂。出于配制目的，还可以使用其他常用的表面活性剂，如吐温类（Tweens）或司盘类（Spans），和/或通常用于生产药学上可接受的固体、液体或其他剂型的其他类似的乳化剂或生物利用度增强剂。

[0195] 在一些实施方式中，药物组合物可以以任意口服可接受的剂型口服给予，所述剂型包括但不限于，胶囊、片剂、乳剂和水性混悬剂、分散剂和溶液。在用于口服使用的片剂的情况下，通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。还通常添加润滑剂，如硬脂酸镁。对于以胶囊形式口服给予，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当水性混悬剂和/或乳剂口服给予时，可以将活性成分悬浮或溶解在与乳化剂和/或助悬剂组合的油相中。如果需要，可以添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0196] 在一些实施方式中，药物组合物还可以以用于直肠给予的栓剂形式给予。可以通过将化合物1或其晶型；或化合物3或其晶型与适合的非刺激性赋形剂混合来制备这些组合物，所述赋形剂在室温下是固体但在直肠温度下是液体，从而将在直肠中融化以释放活性组分。这样的材料包括但不限于，可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0197] 在一些实施方式中，当希望的治疗涉及局部应用容易接近的区域或器官时，药物组合物的局部给予是有用的。对于局部应用于皮肤，应使用包含悬浮或溶解在载体中的活性组分的适合的软膏配制药组合物。用于局部给予化合物1或其晶型；或化合物3或其晶型的载体包括但不限于，矿物油、液态石油、白矿物油（white petroleum）、丙二醇、聚氧乙

烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,可以使用包含活性化合物的适合的洗剂或乳膏来配制药物组合物,所述活性化合物使用适合的乳化剂悬浮或溶解在载体中。适合的载体包括但不限于,矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。本发明的一个方面的药物组合物还可以通过直肠栓剂制剂或在适合的灌肠制剂中局部施加至下肠道。在本发明的一个方面中还包括局部经皮贴剂。

[0198] 在一些实施方式中,药物组合物可以通过经鼻气雾剂或吸入给予。这样的组合物根据药物制剂领域公知的方法制备,并且可以采用苯甲醇或其他适合的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或本领域已知的其他增溶剂或分散剂制备成盐水溶液。

[0199] 用于本文所述的方法中的突变体IDH2抑制剂,例如化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型可以例如以约0.5至约100mg/kg体重的剂量,可替代地1mg至1000mg/给药的剂量,每4至120小时或根据特定药物的要求,通过注射、静脉内、动脉内、皮下、腹腔内、肌肉或皮下;或口服、经颊、经鼻、经粘膜、局部、在眼用制剂中或通过吸入给予。本文的方法考虑了给予有效量的化合物或化合物组合物以实现希望或规定的效果。通常地,药物组合物可以每天给予约1至约6次,或可替代地,作为连续输注给予。这样的给予可以用作慢性或急性治疗。可以与载体材料组合以产生单剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体的给药模式变化。典型的制剂将包含约5%至约95%的活性化合物(w/w)。可替代地,这样的制剂包含约20%至约80%的活性化合物。

[0200] 可以向受试者给予突变体IDH2抑制剂,例如化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型的剂量,如实施例5中所述。可能需要比以上列举那些更低或更高的剂量。针对任何特定受试者的具体的剂量和治疗方案将取决于一系列因素,包括所采用的具体化合物的活性,年龄,体重,一般健康状况,性别,饮食,给予时间,排泄速率,药物组合,疾病、病症或症状的严重程度和进程,受试者患上疾病、病症或症状的倾向,和治疗医生的判断。

[0201] 在受试者的病症改善后,必要时可以给予维持剂量的本发明的一个方面的化合物、组合物、晶型或组合。随后,根据症状,给药的剂量或频率或两者可以降低至这样的水平,在所述水平下,当症状已经缓和至希望的水平时,改善的病症得到维持。然而,受试者在任何疾病症状的复发时可能需要在长期的基础上的间歇治疗。

[0202] 本发明的一些实施方式涉及片剂,所述片剂包括至少一种药学上可接受的载体;和突变体IDH2抑制剂。

[0203] 本发明的一些实施方式涉及片剂,所述片剂包括至少一种药学上可接受的载体;和化合物1。本发明的一些实施方式涉及片剂,所述片剂包括至少一种药学上可接受的载体;和化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0204] 本发明的一些实施方式涉及片剂,所述片剂包括至少一种药学上可接受的载体或稀释剂;和化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在其他实施方式中,化合物1或化合物3的晶型为至少90重量%的特定晶型;所述特定晶型是本文所述的形式。在其他实施方式中,化合物1或化合物3的晶型是至少95重量%的特定晶型;所述特定晶型是本文所述的形式。

[0205] 使用方法

[0206] 化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型针对IDH2突变体(例如, IDH2R140Q和

IDH2R172K)的抑制活性可以通过在WO 2013/102431号PCT公开和US 2013/0190287号美国公开(其全部内容以引用方式并入)的实施例12中描述的方法或类似方法测试。

[0207] 本文提供了用于抑制突变体IDH2活性的方法,包括使有需要的受试者与突变体IDH2抑制剂接触。在一种实施方式中,用于抑制突变体IDH2活性的方法包括使有需要的受试者与化合物1接触。在一种实施方式中,待治疗的本文所述的晚期恶性血液病,如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤)的特征在于IDH2的突变体等位基因,其中IDH2突变导致酶在患者中催化 α -酮戊二酸NAPH依赖性还成R(-)-2-羟戊二酸的新能力。在该实施方式的一个方面中,突变体IDH2具有R140X突变。在该实施方式的另一个方面中,R140X突变是R140Q突变。在该实施方式的另一个方面中,R140X突变是R140W突变。在该实施方式的另一个方面中,R140X突变是R140L突变。在该实施方式的另一个方面中,突变体IDH2具有R172X突变。在该实施方式的另一个方面中,R172X突变是R172K突变。在该实施方式的另一个方面中,R172X突变是R172G突变。

[0208] 在另一种实施方式中,用于抑制突变体IDH2活性的方法包括使有需要的受试者与化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型接触。在一种实施方式中,待治疗的本文所述的晚期恶性血液病,如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤)的特征在于IDH2的突变体等位基因,其中IDH2突变导致酶在患者中催化 α -酮戊二酸NAPH依赖性还成R(-)-2-羟戊二酸的新能力。在该实施方式的一个方面中,突变体IDH2具有R140X突变。在该实施方式的另一个方面中,R140X突变是R140Q突变。在该实施方式的另一个方面中,R140X突变是R140W突变。在该实施方式的另一个方面中,R140X突变是R140L突变。在该实施方式的另一个方面中,突变体IDH2具有R172X突变。在该实施方式的另一个方面中,R172X突变是R172K突变。在该实施方式的另一个方面中,R172X突变是R172G突变。晚期恶性血液病,如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于IDH2的突变体等位基因的存在,可以通过对细胞样品进行测序以确定IDH2的氨基酸140和/或172处的突变(例如,该处存在的发生变化的氨基酸)的存在和具体性质来分析。

[0209] 在一种实施方式中,通过测量受试者中的2HG水平来监测晚期恶性血液病的治疗效力,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。通常,在治疗之前测量2HG的水平,其中高水平表明需要使用化合物1治疗晚期恶性血液病,如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。

[0210] 在一种实施方式中,通过测量受试者中的2HG水平来监测晚期恶性血液病的治疗效力,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。通常,在治疗之前测量2HG的水平,其中高水平表明需要使用化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型治疗晚期恶性血液病,如急性

髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因。一旦确立该高水平, 则在治疗的过程中和/或在治疗结束后测定2-HG的水平以确立效力。在某些方面中, 2-HG的水平仅在治疗的过程中和/或在治疗结束后测定。2-HG水平在治疗过程中和在治疗后降低表明有功效。类似地, 2-HG水平在治疗过程中或治疗后未升高的测定结果也表明有效。通常地, 这些2-HG测量值将与其他公知的癌症治疗的效力的测定一起利用, 如肿瘤和/或其他癌症相关的病变的数量下降和尺寸减小、评价骨髓活检和/或抽吸物、全血细胞技术、检查外周血膜、受试者的一般健康状况改善和与癌症治疗功效相关的其他生物标志物的改变。

[0211] 本文还提供了在患有晚期恶性血液病的受试者中与2-HG的治疗前或基线水平 (例如, 在患者中治疗前第-3天或在未患有IDH-2基因突变的疾病的受试者中测量的水平) 相比抑制2-HG (例如, 抑制至少50%) 的方法, 所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性粒单核细胞白血病 (CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤 (例如, T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤), 其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因, 该方法包括:

[0212] 获得受试者中的2-HG的治疗前或基线水平的信息 (例如, 测量治疗前或基线水平);

[0213] 向受试者给予 (a) 剂量为至少约30mg (游离碱当量强度) 的化合物1或其晶型; 或化合物3或其晶型 (例如, 以等于游离碱化合物3的约30mg至约300mg的量), 或 (b) 药物组合物, 所述药物组合物包含剂量为至少约30mg (游离碱当量强度) 的化合物1或其晶型; 或化合物3或其晶型 (例如, 以等于游离碱化合物3的约30mg至约300mg的量) 以及一种或多种药学上可接受的载体;

[0214] 获得受试者中的2-HG的治疗后水平的信息 (例如, 测量治疗后水平);

[0215] 将受试者中的2-HG的治疗后水平与治疗前或基线水平比较; 和

[0216] 确定2-HG的水平被抑制 (例如, 抑制至少50%)。

[0217] 在一些实施方式中, 所述方法包括与治疗前或基线水平 (例如, 在患者中治疗前第-3天或在未患有IDH-2基因突变的疾病的受试者中测量的水平) 相比, 使具有或确定具有IDH2 R140Q突变的患者中的2-HG抑制至少50% (例如, 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。在一些实施方式中, 所述方法包括与治疗前或基线水平 (例如, 在患者中治疗前第-3天或在未患有IDH-2基因突变的疾病的受试者中测量的水平) 相比, 使具有或确定具有IDH2 R172K突变的患者中的2-HG抑制高达60% (例如, 使2-HG的水平降低高达50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%或60%)。在一些实施方式中, 测量受试者中的2-HG水平可以通过光谱分析 (例如, 基于磁共振的分析, 例如MRI和/或MRS测量)、体液的样品分析 (如血液、血浆、尿液、骨髓或脊髓液分析) 或通过手术材料分析 (例如, 通过质谱 (例如LC-MS、GC-MS)) 来实现。

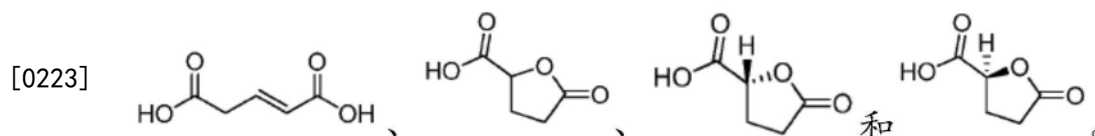
[0218] 可以通过W0 2013/102431号PCT公开和US 2013/0190287号美国公开 (其全部内容以引用方式并入本文) 的方法或通过类似方法检测样品中的2-HG。

[0219] 在一种实施方式中, 直接评价2-HG。

[0220] 在另一种实施方式中,评价在进行分析方法的过程中形成的2-HG的衍生物。以举例的方式,这样的衍生物可以是在MS分析中形成的衍生物。衍生物可以包括盐加合物(例如,Na加合物)、水合变体或者同时也是盐加合物(例如,Na加合物)的水合变体,例如,在MS分析中形成。

[0221] 在另一种实施方式中,评价2-HG的代谢衍生物。实例包括由于2-HG的存在累积或升高或减少的种类,如与2-HG(例如,R-2-HG)相关的戊二酸或谷氨酸。

[0222] 示例性2-HG衍生物包括脱水衍生物,如以下提供的化合物或其盐加合物:



[0224] 在一种实施方式中,晚期恶性血液病,如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,是这样的肿瘤,其中在诊断或治疗时,至少30、40、50、60、70、80或90%的肿瘤细胞携带IDH2突变,尤其是IDH2 R140Q、R140W或R140L和/或R172K或R172G突变。

[0225] 在一些实施方式中,在诊断或治疗时,受试者具有或确定具有IDH2基因突变疾病(例如,R140Q突变或R172K突变)。在一些实施方式中,受试者在诊断或治疗的时候还具有或确定具有选自以下的突变:FLT3-ITD(Fms-相关的酪氨酸激酶3(FLT3)内部串联重复(ITD))、CEPBA(CCAAT/增强子结合蛋白 α)、NPM1((核仁磷酸蛋白(核仁磷酸蛋白B23))和DNMT3A(DNA(胞嘧啶-5-)甲基转移酶3 α ,ASXL1:另外的性梳样蛋白1)。

[0226] 在一些实施方式中,所述受试者在治疗前具有正常的细胞遗传学。在一些其他的实施方式中,受试者在治疗前具有异常或不利的细胞遗传学,例如,以下一种或多种:单体7(或7号染色体的长臂部分缺失(7q-))、三体8、三体11、易位t(17;18)或易位t(1;13)。表8描述了细胞遗传学分类(IPSS和新的5-组分类)。

[0227] 在一种实施方式中,待治疗的晚期恶性血液病为AML。在一些实施方式中,AML是复发性和/或原发性难治的。在其他实施方式中,AML是未经治疗的。在一些实施方式中,AML在60岁及以上的患者中是复发性和/或原发性难治的。在一些实施方式中,AML在60岁及以上的患者中是未经治疗的。在一些实施方式中,AML在60岁以下的患者中是复发性和/或原发性难治的。在一种实施方式中,化合物1作为AML的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1作为AML的二线、三线或四线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为AML的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为AML的二线、三线或四线治疗给予。在一种实施方式中,在第一次复发后给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,在初级诱导失败后给予化合物1。在一种实施方式中,在再诱导失败后给予化合物1。在一种实施方式中,化合物1的给予可以发生在移植之前、之中或之后。在一种实施方式中,在移植后的复发之后给予化合物1。在一种实施方式中,继MPD之后呈现AML。在一种实施方式中,继MDS和CMML之后呈现AML。在一种实施方式中,在初级诱导失败后给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,在再诱导失败后给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型的给予可以发生在移植之前、之中或之后。在一种实施方

式中,在移植后的复发之后化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,在复发和随后的再诱导失败后给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,在复发(移植后)和随后的再诱导失败后,给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,继MPD之后呈现AML,并且在初级诱导失败后给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,在初级诱导失败和随后的复发(移植后)后给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。在一种实施方式中,继MDS和CMML之后呈现AML,并且在初级诱导失败和随后的再诱导失败后给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0228] 在另一种实施方式中,待治疗的晚期恶性血液病是伴随原始细胞过多性难治性贫血(亚型RAEB-1或RAEB-2)的MDS。在其他实施方式中,MDS是未经治疗的。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为MDS的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为MDS的二线、三线或四线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1作为MDS的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1作为MDS的二线、三线或四线治疗给予。在一种实施方式中,继AML之后呈现MDS。在一种实施方式中,继AML之后呈现MDS,并且化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为MDS的一线治疗给予。

[0229] 在另一种实施方式中,待治疗的晚期恶性血液病为复发性和/或原发性难治的CMML。在一种实施方式中,化合物1作为CMML的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1作为CMML的二线、三线或四线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为CMML的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为CMML的二线、三线或四线治疗给予。在一种实施方式中,在第二次复发后给予化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型。

[0230] 在另一种实施方式中,待治疗的晚期恶性血液病为淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤(NHL),如B细胞淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、成免疫细胞性大细胞淋巴瘤、前B淋巴母细胞性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤)和T细胞淋巴瘤(例如,蕈样真菌病、间变性大细胞淋巴瘤和前T淋巴母细胞性淋巴瘤)。

[0231] 在另一种实施方式中,待治疗的晚期恶性血液病为复发性和/或原发性难治的髓样肉瘤。在其他实施方式中,所述髓样肉瘤是未经治疗的。在一种实施方式中,化合物1作为髓样肉瘤的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1作为髓样肉瘤的二线、三线或四线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为髓样肉瘤的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为髓样肉瘤的二线、三线或四线治疗给予。在一种实施方式中,髓样肉瘤与AML同时呈现。在一种实施方式中,髓样肉瘤在AML复发时呈现。

[0232] 在另一种实施方式中,待治疗的晚期恶性血液病为复发性和/或原发性难治的多发性骨髓瘤。在其他实施方式中,所述多发性骨髓瘤是未经治疗的。在一种实施方式中,化合物1作为多发性骨髓瘤的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1作为多发性骨髓瘤的二线、三线或四线治疗给予。在其他实施方式中,所述多发性骨髓瘤是未经治疗的。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为多发性骨髓瘤的一线治疗给予。在一种实施方式中,化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型作为多发性骨髓瘤的二线、三线或四线治疗给予。

[0233] 在使用突变体IDH2抑制剂(例如化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型)治疗之前和/或之后,本文所述的治疗方法可以另外地包括各种评价步骤。

[0234] 在一种实施方式中,在使用突变体IDH2抑制剂(例如化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型)治疗之前和/或之后,所述方法还包括评价晚期恶性血液病的生长、尺寸、重量、浸润、阶段和/或其他表型的步骤。

[0235] 在一种实施方式中,在使用突变体IDH2抑制剂(例如化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型)治疗之前和/或之后,所述方法包括评价癌症的IDH2遗传型的步骤。这可以通过本领域普通方法实现,如DNA测序、免疫分析和/或评价2-HG的存在、分布或水平。

[0236] 在一种实施方式中,在使用突变体IDH2抑制剂(例如化合物1或其晶型;或化合物3或其晶型)治疗之前和/或之后,方法还包括测定受试者中的2-HG水平的步骤。这可以通过光谱分析(例如,基于磁共振的分析,例如MRI和/或MRS测量)、体液的样品分析(如血液、血浆、尿液、骨髓或脊髓液分析)或通过手术材料分析(例如,通过质谱(例如LC-MS、GC-MS))来实现。

[0237] 晶型

[0238] 本文提供了化合物1的晶型。还提供了2-甲基-1-[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基}-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]丙-2-醇(化合物3)的晶型。

[0239] 在一种实施方式中,化合物1是单一晶型或本文描述的单一晶型中的任一种。本文还提供了药物组合物,所述药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体或稀释剂;和化合物1,其中化合物1是单一晶型或本文描述的单一晶型中的任一种。还提供了化合物1制备药物组合物的用途,其中化合物1是单一晶型或本文描述的单一晶型中的任一种。

[0240] 在一种实施方式中,化合物3是单一晶型或本文描述的单一晶型中的任一种。还提供了药物组合物,所述药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体或稀释剂;和化合物3,其中化合物3是单一晶型或本文描述的单一晶型中的任一种。还提供了化合物3制备药物组合物的用途,其中化合物3是单一晶型或本文描述的单一晶型中的任一种。

[0241] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,包括向有需要的受试者给予(a)化合物1或化合物3的单一晶型,或(b)药物组合物,所述药物组合物包含(a)和药学上可接受的载体。在一种实施方式中,(a)中的单一晶型为90%至100%纯之间的任何百分比。

[0242] 本文还提供了治疗晚期恶性血液病的方法,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤),其特征均在于存在IDH2的突变体等位基因,包括向有需要的受试者给予(a)化合物1或化合物3的单一晶型,或(b)药物组合物,所述药物组合物包含(a)和药学上可接受的载体。在一种实施方式中,(a)中的单一晶型为90%至100%纯之间的任何百分比。

[0243] 本文提供了描述化合物1和化合物3的晶型的表征信息的分类组合。然而应理解,本领域技术人员无需所有这样的信息来确定这样的具体形式存在于给定的组合物中,而是可以使用本领域技术人员将认为足以确立一种具体形式的存在的表征信息的任意部分来实现具体形式的确定,例如,甚至单个区别峰对本领域技术人员而言就可以足以认为存在

这样的具体形式。

[0244] 化合物1的晶型具有适合大规模药物制剂生产的物理特性。许多本文所述的化合物1的晶型显示高洁净度、高熔点和有限的吸留的 (occluded) 或溶剂化的溶剂。与化合物1的无定形形式相比,化合物1的晶型具有改进的生物利用度。具体地,形式3是不吸湿的,并且在室温下在高达40%的相对湿度下显示出至少3个月的稳定性优点(例如,热力学、化学或物理稳定性)。

[0245] 在一种实施方式中,化合物3的至少一种特定重量百分比是结晶的。特定重量百分比可以是10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%和100%之间的任意百分比。当特定重量百分比的化合物3是结晶的时,其余的化合物3是化合物3的无定形形式。结晶化合物3的非限制性实例包括化合物3的单一晶型或不同单一晶型的混合物。在一些实施方式中,化合物3为至少90重量%结晶的。在一些其他实施方式中,化合物3为至少95重量%结晶的。

[0246] 在另一种实施方式中,结晶化合物3的一种特定重量百分比是特定单一晶型或单一晶型的组合。特定重量百分比可以是10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%和100%之间的任意百分比。在另一种实施方式中,化合物3为至少90重量%的单一晶型。在另一种实施方式中,化合物3为至少95重量%的单一晶型。

[0247] 在一种实施方式中,化合物1的一个具体重量百分比是结晶的。具体的重量百分比可以是10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%和100%之间的任意百分比。当特定重量百分比的化合物1为结晶的时,其余的化合物1是化合物1的无定形形式。结晶化合物1的非限制性实例包括化合物1的单一晶型或不同单一晶型的混合物。在一些实施方式中,化合物1为至少90重量%结晶的。在一些其他实施方式中,化合物1为至少95重量%结晶的。

[0248] 在另一种实施方式中,结晶化合物1的一种特定重量百分比是特定单一晶型或单一晶型的组合。具体重量百分比可以是10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%和100%之间的任意百分比。在另一种实施方式中,化合物1是至少90重量%的单一晶型。在另一种实施方式中,化合物1是至少95重量%的单一晶型。

[0249] 在化合物3的以下描述中,可以参照化合物3的具体晶型描述本发明的实施方式,如由本文所讨论的一种或多种特性所表征。还可以使用表征晶型的描述来描述可能存在于结晶化合物3中的不同晶型的混合物。然而,在考虑或不考虑参照具体晶型的情况下,还可以通过本文所述的晶型的一种或多种特征来表征化合物3的具体晶型。

[0250] 在化合物1的以下描述中,可以参照化合物1的具体晶型描述本发明的实施方式,如由本文所讨论的一种或多种特性所表征。还可以使用表征晶型的描述来描述可能存在于结晶化合物1中的不同晶型的混合物。然而,在考虑或不考虑参照具体晶型的情况下,还可以通过本文所述的晶型的一种或多种特征来表征化合物1的具体晶型。

[0251] 通过以下给出的详细说明和说明性的实例进一步说明晶型。根据用于获得数据的

仪器,在表1A至表19A中描述的XRPD峰可以变化 $\pm 0.2^\circ$ 。在表1A至表19A中描述的XRPD峰的强度可以变化10%。

[0252] 形式1

[0253] 在一种实施方式中,化合物3的单一晶型,形式1由图1所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表1所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图1的一个或多个峰来表征,如表1A所示。例如,多晶型物可以由表1A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0254] 表1A

角 2- θ°	强度 %
6.7	42.2
8.9	61.8
9.1	41.9
13.0	46.7
16.4	33.2
18.9	100.0
21.4	27.3
23.8	49.2
28.1	47.5

[0255] 在另一种实施方式中,形式1可由在8.9、13.0、18.9、23.8和28.1 $^\circ$ 的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式1可由在8.9、18.9和24.8 $^\circ$ 的2 θ 角处确定的峰表征。

[0257] 形式2

[0258] 在一种实施方式中,化合物3的单一晶型,形式2由图2所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表2A所示的数据。在一个具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图2的一个或多个峰来表征,如表2A所示。例如,多晶型物可以由表2A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0259] 表2A

角 2- θ°	强度 %
8.4	65.2
12.7	75.5
16.9	57.9
17.1	69.4
17.7	48.6
19.2	100.0
23.0	69.7
23.3	61.1
24.2	87.3

[0260] 在另一种实施方式中,形式2可由在12.7、17.1、19.2、23.0和24.2 $^\circ$ 的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式2可由在12.7、19.2和24.2 $^\circ$ 的2 θ 角处确定的峰表征。

[0262] 在另一种实施方式中,形式2可以通过图3所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ 。曲线的

特征在于起始温度为约88.2℃并在约91.0℃下熔融的强吸热转换。

[0263] 在另一种实施方式中,形式2可以通过图4所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10℃/min。重量损失显示当温度从约26.6℃变化至150.0℃时,样品重量损失为约9.9%。

[0264] 形式3

[0265] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式3由图5所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表3A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图5的一个或多个峰来表征,如表3A所示。例如,多晶型物可以由表3A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个或十个峰表征。

[0266] 表3A

[0267]

角 2- θ °	强度 %
7.5	100.0

[0268]

角 2- θ °	强度 %
9.0	16.5
9.3	27.2
14.5	48.5
15.2	17.2
18.0	17.0
18.8	32.6
19.9	18.7
21.3	19.3
24.8	33.8

[0269] 在另一种实施方式中,形式3可由在7.5、9.3、14.5、18.8、21.3和24.8°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式3可由在7.5、14.5、18.8和24.8°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式3可由在7.5、14.5和24.8°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0270] 在另一种实施方式中,形式3可以通过图6所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图表绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10℃/min。曲线的特征在于起始温度为约210.7℃并在约213.4℃下熔融的强吸热转换。

[0271] 在另一种实施方式中,形式3可以通过图7所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10℃/min。重量损失显示当温度从约21℃变化至196℃时,样品重量损失为约0.03%,并且当温度从约196℃变化至241℃时,样品重量损失为约7.5%。

[0272] 在另一种实施方式中,形式3由基本上与图5类似的X射线粉末衍射图表征。在另一种实施方式中,形式3由基本上与图6类似的差示扫描量热(DSC)曲线表征。在另一种实施方式中,形式3由基本上与图7类似的热重分析(TGA)曲线表征。在另外的实施方式中,形式3的单一晶型由在本段中列出的一个或多个特征来表征。在另一种实施方式中,形式3由基本上与图8类似的DVS曲线表征。

[0273] 形式4

[0274] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式4由图9所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表4A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图9的一个或多个峰来表征,如表4A所示。例如,多晶型物可以由表4A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0275] 表4A

角 2- θ $^{\circ}$	强度 %
6.2	28.9
6.5	38.0
7.5	29.5
18.6	25.0
19.0	34.8
19.4	58.8
19.9	100.0
22.9	31.0
24.7	36.9

[0277] 在另一种实施方式中,形式4可由在6.5、19.0、19.4、19.9和24.7 $^{\circ}$ 的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式4可由在6.5、19.4和19.9 $^{\circ}$ 的2 θ 角处确定的峰表征。

[0278] 在另一种实施方式中,形式4可以通过图10所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图表绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10 $^{\circ}$ C/min。曲线的特征在于起始温度为约59.2 $^{\circ}$ C并在约85.5 $^{\circ}$ C下熔融的弱吸热转换和起始温度为约205.2 $^{\circ}$ C并在约209.1 $^{\circ}$ C下熔融的强吸热转换。

[0279] 在另一种实施方式中,形式4可以通过图10所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10 $^{\circ}$ C/min。重量损失显示当温度从约44.8 $^{\circ}$ C变化至140.0 $^{\circ}$ C时,样品重量损失为约1.8%。

[0280] 形式5

[0281] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式5由图11所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表5所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图11的一个或多个峰来表征,如表5A所示。例如,多晶型物可以由表5A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0282] 表5A

角 2- θ $^{\circ}$	强度 %
7.1	100.0
14.5	40.0
17.1	29.8
19.2	6.1
21.8	47.8
22.7	7.7
23.4	6.5
28.5	2.1

	角 2- θ ^o	强度 %
[0284]	29.4	17.6

[0285] 在一种实施方式中,形式5可由在7.1、14.5、17.1和21.8°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式5可由在7.1和21.8°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0286] 在另一种实施方式中,形式5可以通过图12所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于起始温度为约50.1°C并在约77.5°C下熔融的弱吸热转换和起始温度为约203.1°C并在约208.2°C下熔融的强吸热转换。

[0287] 在另一种实施方式中,形式5可以通过图12所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约36.0°C变化至120.0°C时,样品重量损失为约0.3%。

[0288] 形式6

[0289] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式6由图13所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表6A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图13的一个或多个峰来表征,如表6A所示。例如,多晶型物可以由表6A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0290] 表6A

	角 2- θ ^o	强度 %
	6.3	53.7
	7.2	100.0
	8.1	71.5
[0291]	12.2	19.2
	12.7	34.0
	14.9	37.2
	17.9	21.4
	18.4	31.0
	26.4	20.2

[0292] 在另一种实施方式中,形式6可由在6.3、7.2、8.1、12.7和14.9°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式6可由在6.3、7.2和8.1°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0293] 在另一种实施方式中,形式6可以通过图14所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于三个弱吸热转换:起始温度为约61.7°C并在约86.75°C下熔融,起始温度为约140.0°C并在约149.0°C下熔融,和起始温度为约175.3°C并在约192.1°C下熔融。

[0294] 在另一种实施方式中,形式6可以通过图14所示的热重分析(TGA)来表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约31.8°C变化至150.0°C时,样品重量损失为约5.4%。

[0295] 形式7

[0296] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式7由图15所示的X射线衍射(XRPD)图

来表征,并且使用CuK α 辐射获得表7A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图15的一个或多个峰来表征,如表7A所示。例如,多晶型物可以由表7A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0297] 表7A

角 2- θ $^{\circ}$	强度 %
9.7	32.5
14.1	59.0
18.6	35.7
19.1	100.0
20.2	50.6
21.8	65.9
23.5	72.4
25.7	57.7
28.9	27.7

[0298]

[0299] 在另一种实施方式中,形式7可由在14.1、19.1、21.8、23.5和25.7 $^{\circ}$ 的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式7可由在19.1、21.8和23.5 $^{\circ}$ 的2 θ 角处确定的峰表征。

[0300] 在另一种实施方式中,形式7可以通过图16所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10 $^{\circ}$ C/min。曲线的特征在于起始温度为约213.6 $^{\circ}$ C并在约214.7 $^{\circ}$ C下熔融的强吸热转换。

[0301] 在另一种实施方式中,形式7可以通过图16所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10 $^{\circ}$ C/min。重量损失显示当温度从约32.2 $^{\circ}$ C变化至150.0 $^{\circ}$ C时,样品重量损失为约0.01%。

[0302] 形式8

[0303] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式8由图17所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表8A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图17的一个或多个峰来表征,如表8A所示。例如,多晶型物可以由表8A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0304] 表8A

角 2- θ $^{\circ}$	强度 %
9.0	38.7
9.2	39.6
14.1	12.0
16.8	21.9
19.9	53.4
21.9	100.0
22.1	65.9
24.2	56.6
24.6	66.7

[0305]

[0306] 在另一种实施方式中,形式8可由在9.0、9.2、21.9、22.1、24.2和24.6 $^{\circ}$ 的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式8可由在21.9、22.1、24.2和24.6 $^{\circ}$ 的2 θ 角处确定的

峰表征。

[0307] 在另一种实施方式中,形式8可以通过图18所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于起始温度为约211.5°C并在约212.8°C下熔融的强吸热转换。

[0308] 在另一种实施方式中,形式8可以通过图18所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约31.2°C变化至150.0°C时,样品重量损失为约0.2%。

[0309] 形式9

[0310] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式9由图19所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表9A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图19的一个或多个峰来表征,如表9A所示。例如,多晶型物可以由表9A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0311] 表9A

角 2- θ °	强度 %
6.5	33.8

角 2- θ °	强度 %
10.7	21.8
17.7	8.6
18.4	23.7
19.0	13.6
19.6	40.1
20.1	100.0
21.6	26.9
29.9	9.9

[0314] 在另一种实施方式中,形式9可由在6.5、19.6、20.1和21.6°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式9可由在19.6和20.1°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0315] 在另一种实施方式中,形式9可以通过图20所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于起始温度为约172.3°C并在约175.95°C下熔融的强吸热转换和起始温度为约192.3°C并在约202.1°C下熔融的吸热转换。

[0316] 在另一种实施方式中,形式9可以通过图20所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约24.7°C变化至150.0°C时,样品重量损失为约0.7%。

[0317] 形式10

[0318] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式10由图21所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表10A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图21的一个或多个峰来表征,如表10A所示。例如,多晶型物可以由表10A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0319] 表10A

角 2- θ °	强度 %
6.7	46.8
7.7	31.0
9.1	100.0
10.8	76.9
13.3	11.6
16.0	15.6
19.9	84.6
21.9	52.3
25.8	15.2

[0321] 在另一种实施方式中,形式10可由在6.7、9.1、10.8、19.9和21.9°的 2θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式10可由在9.1、10.8和19.9°的 2θ 角处确定的峰表征。

[0322] 在另一种实施方式中,形式10可以通过图22所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于起始温度为约139.9°C并在约150.9°C下熔融的和起始温度为约197.3°C并在约201.3°C下熔融的吸热转换。

[0323] 在另一种实施方式中,形式10可以通过图22所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约31.0°C变化至120.0°C时,样品重量损失为约0.5%。

[0324] 形式11

[0325] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式11由图23所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表11A所示的数据。在一个具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图23的一个或多个峰来表征,如表11A所示。例如,多晶型物可以由表11A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个或十个或十一个峰表征。

[0326] 表11A

角 2- θ °	强度 %
6.3	53.1
7.7	32.8
16.3	40.2
17.2	16.8
20.0	74.6
20.2	100.0
20.5	79.2
21.2	89.4
23.2	21.4
26.5	56.0
28.1	17.2

[0328] 在另一种实施方式中,形式11可由在6.3、20.0、20.2、20.5、21.2和26.5°的 2θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式11可由在20.0、20.2、20.5和21.2°的 2θ 角处确定

的峰表征。

[0329] 在另一种实施方式中,形式11可以通过图24所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图表绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线由的特征在于起始温度为约144.3°C并在约154.5°C下熔融的吸热转换和起始温度为约193.4°C并在约201.6°C下熔融的吸热转换。

[0330] 在另一种实施方式中,形式11可以通过图25所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约25.7°C变化至98.4°C时,样品重量损失为约3.0%。

[0331] 形式12

[0332] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式12由图26所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表12A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图26的一个或多个峰来表征,如表12A所示。例如,多晶型物可以由表12A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0333] 表12A

角 2- θ °	强度 %
7.2	75.7
7.4	100.0
8.0	61.3
8.2	52.4
13.2	9.4
16.5	27.2
18.6	32.7
20.2	23.6
20.8	18.7

[0334] [0335] 在另一种实施方式中,形式12可由在7.2、7.4、8.0、8.2、16.5和18.6°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式12可由在7.2、7.4、8.0和8.2°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0336] 在另一种实施方式中,形式12可以通过图27所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图表绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于起始温度为约80.9°C并在约106.3°C下熔融的吸热转换、起始温度为约136.32°C并在约150.3°C下熔融的吸热转换以及起始温度为约199.0°C并在约203.1°C下熔融的强吸热转换。

[0337] 在另一种实施方式中,形式12可以通过图27所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约25.9°C变化至80.0°C时,样品重量损失为约6.4%,以及当温度从约25.9°C变化至150.0°C时,样品重量损失为约7.2%。

[0338] 形式13

[0339] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式13由图28所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表13A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物

可以由取自图28的一个或多个峰来表征,如表13A所示。例如,多晶型物可以由表13A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0340] 表13A

角 2- θ °	强度 %
6.3	100.0
12.7	30.1
14.9	14.1
[0341] 18.0	8.4
19.1	10.8
20.3	24.3
20.8	15.2
22.0	7.2
26.5	18.2

[0342] 在另一种实施方式中,形式13可由在6.3、12.7、20.3、20.8和26.5°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式13可由在6.3、12.7和20.3°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0343] 在另一种实施方式中,形式13可以通过图29所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图表绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于起始温度为约144.1°C并在约152.4°C下熔融的弱吸热转换和起始温度为约198.1°C并在约204.8°C下熔融的强吸热转换。

[0344] 在另一种实施方式中,形式13可以通过图29所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约24.9°C变化至150.0°C时,样品重量损失为约4.1%。

[0345] 形式14

[0346] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式14由图30所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表14A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图30的一个或多个峰来表征,如表14A所示。例如,多晶型物可以由表14A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0347] 表14A

角 2- θ °	强度 %
6.6	100.0
8.7	26.9
10.3	6.7
[0348] 13.3	30.8
15.1	26.5
17.5	49.6
20.8	54.8
23.3	49.1
26.8	33.4

[0349] 在另一种实施方式中,形式14可由在6.6、17.5、20.8和23.3°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式14可由在6.6和20.8°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0350] 在另一种实施方式中,形式14可以通过图31所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图表绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于起始温度为约122.3°C并在约134.5°C下熔融的弱吸热转换和起始温度为约207.6°C并在约211.8°C下熔融的强吸热转换。

[0351] 在另一种实施方式中,形式14可以通过图31所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约28.1°C变化至150.0°C时,样品重量损失为约5.71%。

[0352] 形式15

[0353] 在一种实施方式中,化合物1的单一晶型,形式15由图32所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表15A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图32的一个或多个峰来表征,如表15A所示。例如,多晶型物可以由表15A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0354] 表15A

	角 2- θ °	强度 %
[0355]	6.4	100.0
	11.5	9.2
	12.9	18.0
	19.5	8.0

	角 2- θ °	强度 %
[0356]	20.2	12.4
	21.6	5.0
	23.2	10.2
	26.1	19.0
	29.4	3.2

[0357] 在另一种实施方式中,形式15可由在6.4、12.9、20.2和26.1°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式15可由在6.4、12.9和26.1°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0358] 在另一种实施方式中,形式15可以通过图33所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图表绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于起始温度为约136.5°C并在约140.1°C下熔融的弱吸热转换和起始温度为约213.1°C并在约215.2°C下熔融的强吸热转换。

[0359] 在另一种实施方式中,形式15可以通过图33所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约28.7°C变化至150.0°C时,样品重量损失为约7.6%。

[0360] 形式16

[0361] 在一种实施方式中,化合物3的单一晶型,形式16由图34所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表16A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图34的一个或多个峰来表征,如表16A所示。例如,多晶型物可以由表16A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0362] 表16A

角 2- θ °	强度 %
6.8	35.5
10.1	30.7
10.6	53.1
13.6	46.0
14.2	63.8
17.2	26.4
18.4	34.0
19.2	100.0
23.5	3.8

[0364] 在另一种实施方式中,形式16可由在6.8、10.6、13.6、14.2和19.2°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式16可由在10.6、14.2和19.2°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0365] 在另一种实施方式中,形式16可以通过图35所示的差示扫描量热曲线(DSC)表征。DSC图表绘制了来自样品的作为温度的函数的热流,所述温度速率变化为约10°C/min。曲线的特征在于起始温度为约169.7°C并在约172.1°C下熔融的强吸热转换。

[0366] 在另一种实施方式中,形式16可以通过图36所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线描绘了作为温度的函数的样品的重量损失百分比,所述温度速率变化为约10°C/min。重量损失显示当温度从约23.9°C变化至150.0°C时,样品重量损失为约0.1%。

[0367] 形式17

[0368] 在一种实施方式中,化合物3的单一晶型,形式17由图37所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表17A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图37的一个或多个峰来表征,如表17A所示。例如,多晶型物可以由表17A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0369] 表17A

角 2- θ °	强度 %
7.2	53.3
10.1	26.7
11.5	20.5
13.6	100.0
18.5	72.0
19.3	46.9
20.3	39.4
21.9	55.4
23.5	77.5

[0371] 在另一种实施方式中,形式17可由在7.2、13.6、18.5、19.3、21.9和23.5°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式17可由在13.6、18.5和23.5°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0372] 形式18

[0373] 在一种实施方式中,化合物3的单一晶型,形式18由图38所示的X射线衍射(XRPD)

图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表18A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图38的一个或多个峰来表征,如表18A所示。例如,多晶型物可以由表18A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰表征。

[0374] 表18A

	角 2- θ°	强度 %
	6.4	45.4
	8.4	84.0
	9.8	100.0
[0375]	16.1	26.0
	16.9	22.7
	17.8	43.6
	19.7	40.4
	21.1	20.5
	26.1	15.9

[0376] 在另一种实施方式中,形式18可由在6.4、8.4、9.8、17.8和19.7°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式18可由在8.4和9.8°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0377] 形式19

[0378] 在一种实施方式中,化合物3的单一晶型,形式19由图39所示的X射线衍射(XRPD)图来表征,并且使用CuK α 辐射获得表19A所示的数据。在一种具体的实施方式中,多晶型物可以由取自图39的一个或多个峰来表征,如表19A所示。例如,多晶型物可以由表19A所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个峰表征。

[0379] 表19A

	角 2- θ°	强度 %
	8.1	97.9
	11.4	24.9
	14.1	51.5
[0380]	15.2	28.4
	16.4	85.0
	17.3	100.0
	20.5	54.7
	24.1	88.7

[0381] 在另一种实施方式中,形式19可由在8.1、14.1、16.4、17.3、20.5和24.1°的2 θ 角处确定的峰表征。在另一种实施方式中,形式19可由在8.1、16.4、17.3和24.1°的2 θ 角处确定的峰表征。

[0382] 其他实施方式涉及化合物1或化合物3的单一晶型由本文讨论的任意单一晶型的上述特征的组合表征。表征可以通过针对具体多晶型物描述的XRPD、TGA、DSC和DYS中的一种或多种的任意组合进行。例如,化合物1或化合物3的单一晶型可以通过关于XRPD扫描中的主峰的位置的XRPD结果的任意组合;和/或衍生自由XRPD扫描获得的数据的一个或多个参数的任意组合来表征。化合物1或化合物3的单一晶型还可以由在指定温度范围内与样品相关的重量损失的TGA测定;和/或特定重量损失转换开始的温度来表征。在热流转换过程

中与最大热流相关的温度的DSC测定和/或样品开始经历热流转换的温度的DSC测定也可以表征晶型。样品的重量变化和/或如水吸附/解吸在相对湿度(例如,0%至90%)范围内测定的每分子化合物1或化合物3的水吸附/解吸的变也可以表征化合物1或化合物3的单一晶型。

[0383] 以上讨论的表征的组合可以用于描述本文讨论的化合物1或化合物3的任意多晶型物或这些多晶型物的任意组合。

实施例

- [0384] 缩写
- [0385] ca大约
- [0386] CHCl_3 -氯仿
- [0387] DCM-二氯甲烷
- [0388] DMF-二甲基甲酰胺
- [0389] Et_2O -乙醚
- [0390] EtOH-乙醇
- [0391] EtOAc-乙酸乙酯
- [0392] MeOH-甲醇
- [0393] MeCN-乙腈
- [0394] PE-石油醚
- [0395] THF-四氢呋喃
- [0396] AcOH-乙酸
- [0397] HCl-盐酸
- [0398] H_2SO_4 -硫酸
- [0399] NH_4Cl -氯化铵
- [0400] KOH-氢氧化钾
- [0401] NaOH-氢氧化钠
- [0402] Na_2CO_3 -碳酸钠
- [0403] TFA-三氟乙酸
- [0404] NaHCO_3 -碳酸氢钠
- [0405] DMSO 二甲基亚砷
- [0406] DSC 差示扫描量热法
- [0407] DYS 动态蒸汽吸附
- [0408] GC 气相色谱法
- [0409] h 小时
- [0410] HPLC 高效液相色谱
- [0411] min 分钟
- [0412] m/z 质荷比
- [0413] MS 质谱
- [0414] NMR 核磁共振

[0415] RT 室温

[0416] TGA 热重分析

[0417] XRPD X射线粉末衍射/X射线粉末衍射图/X射线粉末衍射仪

[0418] 通用方法

[0419] 在以下实施例中,试剂可以购自商业来源(包括Alfa、Acros、Sigma Aldrich、TCI和上海化学试剂公司),并且不经进一步纯化使用。核磁共振(NMR)光谱可以在Bruker AMX-400NMR (Bruker, Switzerland) 上获得。从四甲基硅烷的低磁场以百万分率(ppm, δ)报导化学位移。可以使用来自Waters LCT TOP质谱仪(Waters, USA)的电喷射电离(ESI)运行质谱。

[0420] 对于该部分中公开的示例性化合物,包括其晶型,立体异构体(例如,(R)或(S)立体异构体)的说明表明化合物的制备使得所述化合物在指定的立体中心富集至少约90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0421] 以下描述的每种示例性化合物的化学名称由ChemDraw软件生成。

[0422] X射线粉末衍射(XRPD)参数:使用具有12-自动样品台的PANalytical Empyrean X射线粉末衍射仪(XRPD)进行XRPD分析。使用的XRPD参数列于表20中。

[0423] 表20

反射模式的参数	
X-射线波长	Cu, $k\alpha$, $K\alpha_1$ (Å): 1.540598, $K\alpha_2$ (Å): 1.544426 $K\alpha_2/K\alpha_1$ 强度比: 0.50
X-射线管设置	45 kV, 40 mA
[0424] 发散狭缝	自动
扫描模式	连续
扫描范围 ($^{\circ}2\theta$)	3° - 40°
步长 ($^{\circ}2\theta$)	0.0170
扫描速度 ($^{\circ}/\text{min}$)	约 10

[0425] 对于形式3,使用LYNXEYE XE检测器(Bruker)进行XRPD分析。使用的XRPD参数列于表21中。

[0426] 表21

反射模式的参数	
X 射线波长	Cu, $k\alpha$, $K\alpha_1$ (Å): 1.54060, $K\alpha_2$ (Å): 1.54439 $K\alpha_2/K\alpha_1$ 强度比: 0.50
[0427] 扫描范围 ($^{\circ}2\theta$)	3° - 40°
步长 ($^{\circ}2\theta$)	0.012

[0428] 差示扫描量热法(DSC)参数:使用来自TA Instruments的TA Q100或Q200/Q2000DSC进行DSC分析。用起皱的盘,使用 N_2 作为吹扫气体,以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的加热速率使温度从室温升高至期望的温度。

[0429] 热重量分析 (TGA) 参数: 使用来自TA Instruments的TA Q500/Q5000TGA进行TGA分析。使用N₂作为吹扫气体, 以10°C/min或20°C/min的加热速率使温度从室温升高至期望的温度。

[0430] 动态蒸汽吸附 (DVS) 参数: 通过SMS (Surface Measurement Systems) DYS Intrinsic测量DYS。针对LiCl、Mg (NO₃)₂和KCl的潮解点校正25°C下的相对湿度。使用的DYS参数列于表22中。

[0431] 表22

		DVS
	温度	25°C
	样本量	10-20 mg
	气体和流速	N ₂ , 200 mL/min
	dm/dt	0.002%/min
[0432]	Min. dm/dt 稳定性持续时间	10 min
	最大平衡时间	180 min
	RH 范围	60% RH-95%RH-0%-RH-95%RH
		10% (0%RH-90%RH, 90%RH-0%RH)
	RH 步长	5% (90%RH-95%RH-90%RH)

[0433] 实施例1: 化合物3的合成

[0434] 实施例1, 步骤1: 6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸的制备

[0435] 在N₂气氛下向反应容器中添加乙醚 (4.32L) 和己烷 (5.40L), 并且冷却至-75°C至-65°C。在低于-65°C的温度下, 在N₂气氛下滴加正丁基锂 (3.78L在1.6M己烷中), 接着滴加二甲基氨基乙醇 (327.45g, 3.67mol) 并且在10分钟后滴加2-三氟甲基吡啶 (360g, 2.45mol)。在N₂下搅拌反应, 同时将温度保持在-65°C约2.0-2.5小时。在N₂下将反应混合物倾倒在压碎的干冰上, 然后边搅拌边升温至0至5°C (约1.0至1.5小时), 接着添加水 (1.8L)。搅拌反应混合物5-10分钟并使其升温至5-10°C。滴加6N HCl (900mL) 直到混合物达到pH 1.0至2.0, 然后在5-10°C下搅拌混合物10-20分钟。在25-35°C下使用乙酸乙酯稀释反应混合物, 然后使用盐溶液洗涤。浓缩反应并用正庚烷冲洗, 并且随后干燥以产生6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸。

[0436] 实施例1, 步骤2: 6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸甲酯的制备

[0437] 在氮气气氛下, 将甲醇添加到反应容器中。在环境温度下, 添加并溶解6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸 (150g, 0.785mol)。在低于45°C的温度下滴加乙酰氯 (67.78g, 0.863mol)。将反应混合物保持在65-70°C下约2-2.5小时, 然后在真空下在35-45°C下浓缩并冷却至25-35°C。使用乙酸乙酯稀释混合物并使用饱和NaHCO₃溶液冲洗, 然后使用盐溶液冲洗。在真空下在温度35-45°C下浓缩混合物, 并冷却至25-35°C, 然后使用正庚烷冲洗并在真空下在温度35-45°C下浓缩, 然后脱气以获得棕色固体, 使用正庚烷对其进行冲洗并在25-35°C下搅拌10-15分钟。边搅拌边将悬浮液冷却至-40至-30°C, 并且过滤和干燥以提供6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸甲酯。

[0438] 实施例1, 步骤3: 6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮的制备

[0439] 在N₂气氛下将1L无水乙醇加入反应容器, 并且在低于50°C的温度下在N₂气氛下分批添加金属钠 (11.2g, 0.488mol)。搅拌反应5-10分钟, 然后加热至50-55°C。在50-55°C温度

下,在N₂气氛下将干燥的缩二脲(12.5g,0.122mol)添加至反应容器,并搅拌10-15分钟。在将温度保持在50-55℃的同时,添加6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(50.0g,0.244mol)。将反应混合物加热至回流(75-80℃)并保持1.5-2小时。然后冷却至35-40℃,并在真空下在45-50℃下浓缩。添加水并在真空下浓缩混合物,然后冷却至35-40℃,添加更多的水,并将混合物冷却至0-5℃。通过缓慢添加6N HCl将pH调节至7-8,并且析出固体并离心且用水冲洗和再次离心。在50℃至60℃下,在600mm/Hg压力下,在真空下将6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮的灰白至浅棕色固体干燥8至10小时,以提供6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。

[0440] 实施例1,步骤4:2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪的制备

[0441] 在20-35℃下将POCl₃(175.0mL)加入反应容器,并在低于50℃的温度下分批添加6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮(35.0g,0.1355mol)。通过使用N₂气吹扫使反应混合物脱气5-20分钟。在低于50℃的温度下边搅拌边添加五氯化磷(112.86g,0.542mol),并且将所产生的浆液加热至回流(105-110℃)并保持3-4小时。将反应混合物冷却至50-55℃,在低于55℃的温度下浓缩,然后冷却至20-30℃。使用乙酸乙酯冲洗反应混合物,并将乙酸乙酯层缓慢添加到冷水(温度~5℃)中,同时搅拌并将温度保持在低于10℃。在10至20℃的温度下搅拌混合物3-5分钟,并收集乙酸乙酯层。使用碳酸氢钠溶液冲洗反应混合物并用无水硫酸钠干燥。在低于45℃的温度下在真空下干燥材料2-3小时,以提供2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪。

[0442] 实施例1,步骤5:4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺的制备

[0443] 在20-35℃下将THF(135mL)和2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(27.0g,0.0915mol)的混合物加入至反应容器,然后加入4-氨基-2-(三氟甲基)吡啶(16.31g,0.1006mol)和碳酸氢钠(11.52g,0.1372mol)。将产生的浆液加热回流(75-80℃)20-24小时。将反应冷却至30-40℃并在减压下在低于45℃的温度下蒸发THF。将反应混合物冷却至20-35℃并使用乙酸乙酯和水冲洗,并且收集乙酸乙酯层和使用0.5N HCl和盐溶液冲洗。在真空下在低于45℃的温度下浓缩有机层,然后使用二氯甲烷和己烷冲洗,过滤并使用己烷洗涤,并在45-50℃下在真空下干燥5-6小时以提供4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。

[0444] 实施例1,步骤6:2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇的制备

[0445] 在20-35℃下,向反应容器添加THF(290mL)、4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(29.0g,0.06893mol)、碳酸氢钠(8.68g,0.1033mol)和1,1-二甲基氨基乙醇(7.37g,0.08271mol)。将产生的浆液加热至回流(75-80℃)16-20小时。将反应冷却至30-40℃并在减压下在低于45℃的温度下蒸发THF。将反应混合物冷却至20-35℃并使用乙酸乙酯和水冲洗,并且收集乙酸乙酯层。在真空下在低于45℃的温度下浓缩有机层,然后使用二氯甲烷和己烷冲洗,过滤并使用己烷洗涤,并且在真空下在45-50℃下干燥8-10小时,以提供2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇。

[0446] 实施例2:化合物1的合成

[0447] 在20-35℃下将丙酮(435.0mL)和化合物3(87.0g,0.184mol)加入至反应容器。在一单独容器中,在10分钟内将甲磺酸添加至冷(0-4℃)丙酮(191.4mL),同时搅拌以制备甲磺酸溶液。在通过微米过滤器的同时,将新制的甲磺酸溶液滴加至反应混合物。使用nutsche滤器过滤产生的浆液并使用丙酮洗涤。使用真空干燥该经过过滤材料30-40分钟以提供化合物1。

[0448] 实施例2A:化合物3形式16的合成

[0449] 实施例2A,步骤1:6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸的制备

[0450] 在N₂气氛下,将乙醚(4.32L)和己烷(5.40L)加入至反应容器,并冷却至-75℃至-65℃。在低于-65℃的温度下在N₂气氛下滴加正丁基锂(3.78L,于1.6M己烷中),随后滴加二甲基氨基乙醇(327.45g,3.67mol)并在10分钟后滴加2-三氟甲基吡啶(360g,2.45mol)。在N₂下搅拌反应,同时将温度保持在低于-65℃约2.0-2.5小时。在N₂下将反应混合物倒在压碎的干冰上,然后升温至0至5℃,同时搅拌(约1.0至1.5小时),接着添加水(1.8L)。搅拌反应混合物5-10分钟并使其升温至5-10℃。滴加6NHCl(900mL)直到混合物达到pH 1.0至2.0,然后在5-10℃下搅拌混合物10-20分钟。在25-35℃下使用乙酸乙酯稀释反应混合物,然后使用盐溶液洗涤。浓缩反应并使用正庚烷冲洗,然后干燥以产生6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸。

[0451] 实施例2A,步骤2:6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸甲酯的制备

[0452] 在氮气气氛下将甲醇添加到反应容器。在环境温度下添加并溶解6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸(150g,0.785mol)。在低于45℃的温度下滴加乙酰氯(67.78g,0.863mol)。将反应混合物保持在65-70℃下约2-2.5小时,然后在35-45℃下在真空下浓缩并冷却至25-35℃。使用乙酸乙酯稀释混合物并使用饱和NaHCO₃溶液冲洗,然后使用盐溶液冲洗。在真空下在35-45℃的温度下浓缩混合物并冷却至25-35℃,然后使用正庚烷冲洗,并在35-45℃的温度下在真空下浓缩,然后脱气以获得棕色固体,使用正庚烷冲洗所述固体并在25-35℃下搅拌10-15分钟。将悬浮液冷却至-40至-30℃,同时搅拌,并且过滤和干燥以提供6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸甲酯。

[0453] 实施例2A,步骤3:6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮的制备

[0454] 在N₂气氛下将1L无水乙醇加入反应容器,并且在低于50℃的温度下在N₂气氛下分批添加金属钠(11.2g,0.488mol)。搅拌反应5-10分钟,然后加热至50-55℃。在50-55℃的温度下,在N₂气氛下将干燥的缩二脲(12.5g,0.122mol)添加至反应容器,并搅拌10-15分钟。将温度保持在50-55℃的同时,添加6-三氟甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(50.0g,0.244mol)。将反应混合物加热至回流(75-80℃)并保持1.5-2小时。然后冷却至35-40℃,并在真空下在45-50℃下浓缩。添加水并在真空下浓缩混合物,然后冷却至35-40℃,添加更多的水,并将混合物冷却至0-5℃。通过缓慢添加6N HCl将pH调节至7-8,并且析出固体并离心且用水冲洗和再次离心。在50℃至60℃下,在600mm/Hg压力下,在真空下将6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮的灰白至浅棕色固体干燥8至10小时,以提供6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮。

[0455] 实施例2A,步骤4:2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪的制备

[0456] 在20-35℃下将POCl₃(175.0mL)加入反应容器,并且在低于50℃的温度下分批添加6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-1,3,5-三嗪-2,4-二酮(35.0g,0.1355mol)。通过使用N₂气吹扫使反应混合物脱气5-20分钟。在50℃以下搅拌的同时,添加五氯化磷(112.86g,

0.542mol), 并且将所产生的浆液加热至回流 (105-110°C) 并保持3-4小时。将反应混合物冷却至50-55°C, 在低于55°C的温度下浓缩, 然后冷却至20-30°C。使用乙酸乙酯冲洗反应混合物, 并将乙酸乙酯层缓慢添加到冷水 (温度~5°C) 中, 同时搅拌并将温度保持在低于10°C。在10至20°C的温度下搅拌混合物3-5分钟, 并收集乙酸乙酯层。使用碳酸氢钠溶液冲洗反应混合物并用无水硫酸钠干燥。在低于45°C的温度下在真空下干燥材料2-3小时, 以提供2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪。

[0457] 实施例2A, 步骤5: 4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺的制备

[0458] 在20-35°C下将THF (135mL) 和2,4-二氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪 (27.0g, 0.0915mol) 的混合物添加到反应容器, 然后添加4-氨基-2-(三氟甲基)吡啶 (16.31g, 0.1006mol) 和碳酸氢钠 (11.52g, 0.1372mol)。将产生的浆液加热回流 (75-80°C) 20-24小时。将反应冷却至30-40°C并在减压下在低于45°C的温度下蒸发THF。将反应混合物冷却至20-35°C并使用乙酸乙酯和水冲洗, 收集乙酸乙酯层并使用0.5N HCl和盐溶液冲洗。在真空下在低于45°C的温度下浓缩有机层, 然后使用二氯甲烷和己烷冲洗, 过滤并使用己烷洗涤, 并在45-50°C下在真空下干燥5-6小时以提供4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。

[0459] 实施例2A, 步骤6: 2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇化合物3的制备

[0460] 在20-35°C下, 向反应容器添加THF (290mL)、4-氯-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟-甲基)-吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺 (29.0g, 0.06893mol)、碳酸氢钠 (8.68g, 0.1033mol) 和1,1-二甲基氨基乙醇 (7.37g, 0.08271mol)。将产生的浆液加热至回流 (75-80°C) 16-20小时。将反应冷却至30-40°C并在减压下在低于45°C的温度下蒸发THF。将反应混合物冷却至20-35°C并使用乙酸乙酯和水冲洗, 并且收集乙酸乙酯层。在真空下在低于45°C的温度下浓缩有机层, 然后使用二氯甲烷和己烷冲洗, 过滤并使用己烷洗涤, 并且在真空下在45-50°C下干燥8-10小时, 以提供2-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-吡啶-4-基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)丙-2-醇。

[0461] 实施例3A: 化合物3形式1的合成

[0462] 方法A:

[0463] 通过将约10mg的形式3悬浮于0.5-1.0mL水中进行浆液转化。在50°C下搅拌悬浮液48小时后, 将剩余固体离心以提供形式1。

[0464] 方法B:

[0465] 将9.61mg的形式3溶于0.2mL乙醇。将该溶液放置在环境条件下并蒸发乙醇以提供形式1。

[0466] 方法C:

[0467] 将6.93mg形式3溶于0.2mL乙酸异丙酯。将溶液放置在环境温度下并蒸发乙酸异丙酯以得到形式1。

[0468] 实施例4A: 化合物3形式2的合成

[0469] 方法A:

[0470] 通过将约10mg的形式3悬浮于0.5-1.0mL水中进行浆液转化。在室温下搅拌悬浮液

48小时后,将剩余固体离心以提供形式2。

[0471] 方法B:

[0472] 将6.07mg的形式3悬浮在1.0mL水中。在室温下搅拌悬浮液约24小时。分离固体以获得形式2。

[0473] 实施例6A:化合物1形式3的合成

[0474] 边搅拌边将丙酮(961.1ml)添加到反应容器中。搅动该反应并冷却至15°C,然后添加甲磺酸(28.3g),并使反应老化至少10分钟。通过以下的成盐过程实现形式3的结晶:1)向结晶器中加入丙酮(500ml,4.17体积),然后搅动混合物(550rpm)10分钟,2)通过固体装料器在45分钟内将化合物3(120.0g,253.5mmol)加入结晶器中,3)使用丙酮(100ml,0.83体积)冲洗固体装料器,4)搅拌反应(550rpm)并加热至35°C以获得澄清溶液(在10分钟内),5)在5分钟内经由活塞泵添加第一部分(2%)的MSA/丙酮溶液(0.3mol/L,18.1ml,3.8ml/min),然后使用丙酮(5ml,0.04体积)洗涤泵管道,6)在35°C下老化混合物10至15分钟,同时确保溶液保持澄清,7)向澄清溶液中添加化合物1晶种(2.4g,如实施例5中所产生,2wt%),8)在2小时内添加第二部分(49%)的MSA/丙酮溶液(0.3mol/L,444ml,3.7ml/min),9)混合物在35°C下老化30分钟,10)在1小时内添加第三部分(49%)的MSA/丙酮溶液(0.3mol/L,444ml,7.4ml/min),11)混合物在35°C下老化2小时,12)将混合物冷却至20°C持续1小时,13)过滤混合物并且用丙酮洗涤滤饼(240ml,两次),17)并且在30°C下在真空下干燥;以提供形式3晶体。

[0475] 实施例7A:化合物1形式4的合成

[0476] 通过在MeCN中混合化合物3(0.1mol/L)和甲磺酸(0.1mol/L)进行反应性结晶以提供形式4。

[0477] 实施例8A:化合物1形式5的合成

[0478] 通过在异丙醇中混合化合物3(0.1mol/L)和甲磺酸(0.1mol/L)进行反应性结晶以提供形式5。

[0479] 实施例9A:化合物1形式6的合成

[0480] 通过在3-mL玻璃瓶中将约10mg的形式3溶于0.4-3.0mL溶剂中进行缓慢蒸发。将瓶用带有约6至8个孔的箔覆盖并且使视觉上澄清的溶液在室温下经历缓慢蒸发,以引发沉淀。然后分离固体。当溶剂或溶剂混合物为MeOH、EtOH、IPA、THF、MeOH/甲苯=3:1、MeOH/CAN=3:1、MeOH/IPAc=3:1、MeOH/H₂O=3:1、EtOH/丙酮=5:1、EtOH/DCM=5:1、MeOH/二氧六环=3:1、MeOH/MTBE=3:1、EtOH/丙酮=1:1和THF/H₂O=3:1时,提供形式6。

[0481] 实施例10A:化合物1形式7的合成

[0482] 通过将甲磺酸(0.1mol/L)迅速添加到丙酮或MeCN中的化合物3(0.1mol/L)进行反应性结晶来提供形式7。

[0483] 实施例11A:化合物1形式8的合成

[0484] 方法A

[0485] 将甲磺酸(0.1mol/L)迅速添加到丙酮中的化合物3(0.1mol/L)中来提供形式8。

[0486] 方法B:

[0487] 在TGA中将形式12加热至155°C并冷却至室温来提供形式8。

[0488] 实施例12A:化合物1形式9的合成

[0489] 将化合物3 (0.1mol/L) 和甲磺酸 (0.1mol/L) 在丙酮中混合, 并且形式9立即从溶液中沉淀出来。

[0490] 实施例13A: 化合物1形式10的合成

[0491] 通过在TGA中, 将形式12以10°C/min加热至80°C或使形式12在N₂吹扫条件下保持1小时来制备形式10。

[0492] 实施例14A: 化合物1形式11的合成

[0493] 通过在XRPD中将形式6加热至80°C或将形式13加热至100°C来获得形式11。

[0494] 实施例15A: 化合物1形式12的合成

[0495] 方法A

[0496] 通过在60°C下将约10mg的形式3溶于0.3-1.0mL溶剂或溶剂混合物中来进行缓慢冷却。在60°C下过滤悬浮液并收集滤液。在恒温箱中以0.05°C/min的速率将饱和溶液从60°C冷却至5°C。如果未观察到沉淀, 则使溶液在室温下经历蒸发以引发沉淀。当溶剂或溶剂混合物为MeOH/H₂O=3:1、n-PrOH/H₂O=3:1或THF/MTBE=3:1时, 分离固体以提供形式12。

[0497] 方法B:

[0498] 在室温下, 通过将约10mg的形式3溶于MeOH在溶剂中进行溶液蒸汽扩散, 以获得在3-mL小瓶中的澄清溶液。将小瓶密封在装有约3mL水的20-mL瓶中, 并在室温下保持5至7天, 允许足够的时间用于沉淀。分离固体以提供形式12。

[0499] 实施例16A: 化合物1形式13的合成

[0500] 方法A:

[0501] 通过将形式6加热至80°C并冷却至室温获得形式13。

[0502] 方法B:

[0503] 在室温下, 从水分活度为0.31的形式6和形式12的混合物起始, 进行浆液转化。

[0504] 实施例17A: 化合物1形式14的合成

[0505] 在室温下, 通过将约10mg的形式3溶于MeOH, 在溶剂中进行溶液蒸汽扩散, 以获得在3-mL小瓶中的澄清溶液。将小瓶密封在装有约3mL庚烷的20-mL瓶中, 并在室温下保持5至7天, 允许足够的时间用于沉淀。分离固体以提供形式14。

[0506] 实施例18A: 化合物1形式15的合成

[0507] 在室温下, 通过将约10mg的形式3溶于EtOH, 在溶剂中进行溶液蒸汽扩散, 以获得在3-mL小瓶中的澄清溶液。将小瓶密封在装有约3mL IPAc或MTBE的20-mL瓶中, 并在室温下保持5至7天, 允许足够的时间用于沉淀。分离固体以提供形式15。

[0508] 实施例20A: 化合物3形式17的合成

[0509] 方法A:

[0510] 将10.26mg的形式16悬浮于0.4mL庚烷中。在室温下搅拌悬浮液约24小时。分离固体以获得形式17。

[0511] 方法B:

[0512] 将10.10mg的形式16悬浮在0.2mL甲基叔丁基醚中。在室温下搅拌悬浮液约24小时。分离固体以获得形式17。

[0513] 实施例21A: 化合物3形式18的合成

[0514] 将8.17mg的形式16溶于0.2mL MeOH中。将溶液保持在环境室温下并且蒸发MeOH以

提供形式18。

[0515] 实施例22A:化合物3形式19的合成

[0516] 将905.61mg的形式16悬浮于5.0mL水中。在室温下搅拌悬浮液约4小时,并且分离固体以提供形式19。

[0517] 在以下实施例3、4和5中,化合物1可以是无定形的,或晶型的混合物,或单一晶型。

[0518] 实施例3:体外实验

[0519] 在该实施例3中,化合物1的剂量强度旨在反映游离碱当量强度。

[0520] 化合物1或化合物3以剂量依赖性方式降低2-HG的细胞内和细胞外水平

[0521] 使用溶媒(二甲基亚砜;DMSO)或升高水平的化合物1或化合物3(以1.6至5000nM的浓度)在体外处理TF-1/IDH2(R140Q)突变体细胞7天。2-HG的细胞内水平在突变体细胞系中降低(从用DMSO的15.5mM到用5 μ M化合物1或化合物的30.08mM),并且降低是浓度依赖性的。使用该剂量滴定,2-HG抑制的细胞内IC₅₀计算为16nM,并且90%抑制浓度(IC₉₀)为160nM。

[0522] 化合物1或化合物3降低与升高的2-HG水平相关的波形蛋白水平,表明未成熟(未分化)的细胞系减少

[0523] 使用化合物1或化合物3处理7天后,在TF-1细胞中由IDH2(R140Q)诱导的干细胞标志物波形蛋白表达在1mM以下的2-HG水平处降低至基线水平(即,化合物1或化合物3剂量>200nM)。

[0524] 还在TF-1IDH2(R140Q)突变体细胞模型中评价了抑制IDH2以及由此降低细胞内2-HG水平的功能性结果。

[0525] 在TF-1细胞中化合物1或化合物3降低IDH2(R140Q)-诱导的GM-CSF-非依赖性生长

[0526] 在使用化合物1或化合物3(1 μ M)处理TF-1IDH2(R140Q)细胞7天后,2-HG产生被抑制>99%,并且由TF-1IDH2(R140Q)表达赋予的GM-CSF非依赖性生长被逆转。

[0527] 化合物1或化合物3降低与高水平2-HG相关的组蛋白超甲基化

[0528] 在使用化合物1或化合物3处理后,基于蛋白质印迹分析,在TF-1中IDH2(R140Q)诱导的组蛋白超甲基化被逆转。在所有4种组蛋白标记(H3K4me3、H3K9me3、H3K27me3和H3K36me3)中观察到组蛋白甲基化的浓度依赖性降低。该效应在已知将TF-1IDH2(R140Q)突变体细胞系统中的细胞内2-HG水平降低至低于1mM的化合物1或化合物3的浓度(即,化合物1或化合物3剂量>200nM)时最为明显。处理7天后,在H3K4me3处的组蛋白去甲基化的IC₅₀计算为236nM。该结果与针对化合物1或化合物3而言以>IC₉₀给药以改变组蛋白超甲基化的要求一致,并且与在前7天内诱导组蛋白甲基化变化需要的化合物3的200nM剂量一致。

[0529] 化合物1或化合物3在TF-1红白血病细胞系中逆转由IDH2(R140Q)突变诱导的分化阻滞

[0530] 当2-HG水平降到1mM以下时,使用化合物1或化合物3处理在TF-1IDH2(R140Q)突变体细胞中恢复EPO诱导的血红蛋白 γ 1/2和Kruppel样因子(KLF-1)两者的表达,所述Kruppel样因子为调节红血球生成的转录因子。

[0531] 使用化合物1或化合物3治疗原发性人AML原始细胞导致细胞分化增加

[0532] 在离体分析中,使用化合物1或化合物3处理IDH2(R140Q)突变体患者样品。分选活细胞并且在化合物1或化合物3(500、1000和5000nM)存在或不存在下进行培养。在第3、6、9和13天对细胞进行计数,并归一化至DMSO对照。在化合物处理后,从第6天开始观察到增殖

性爆发,与细胞分化的开始一致。在离体处理第9天后,在化合物1或化合物3存在或不存在下分析骨髓原始细胞(bone marrow blasts)的形态学和分化状态;细胞学分析关于处理是盲的。细胞学显示在用化合物1或化合物3处理的第6天,原始细胞百分比从90%降至55%并且在第9天进一步降至40%。此外,如通过晚幼粒细胞的升高所表明的,分化度更高的细胞群具有明显增加。

[0533] 总之,在整个巨噬细胞和粒细胞谱系中,使用化合物1或化合物3处理原发性人IDH2 (R140Q) 突变体AML细胞导致细胞内2-HG和AML原始细胞的分化降低。这些数据证明了抑制突变体IDH2能够缓解该白血病亚组中存在的分化的阻滞。

[0534] 实施例4:体内实验

[0535] 在该实施例4中,化合物1的剂量强度旨在反映游离碱当量强度。

[0536] 在小鼠异种移植模型中使用化合物1或化合物3体内处理导致肿瘤2-HG浓度的降低

[0537] 在皮下接种U87MG IDH2 (R140Q) 肿瘤的雌性裸鼠中进行药代动力学/药效动力学(PK/PD) 研究。动物接受溶媒或剂量为10至150mg/kg的单次或多次口服剂量的化合物1或化合物3。

[0538] 单次口服剂量的化合物1或化合物3后,肿瘤2-HG浓度迅速下降。当化合物1或化合物3的血浆浓度下降至1000ng/mL以下时,肿瘤2-HG浓度升高。

[0539] 在该模型中,在3个25mg/kg或以上的连续化合物1或化合物3剂量后(每日两次,12小时给药间隔),肿瘤2-HG水平降低至基线,如在野生型组织中所发现的。导致持续的90%肿瘤2-HG抑制(EAUC_{90[0-12hr]})和持续的97%肿瘤2-HG抑制(EAUC_{97[0-12h]})的化合物1或化合物3从0至12小时的浓度x时间曲线下的估算面积(AUC_{0-12hr})分别为约5000和15200hr·ng/mL。

[0540] 使用化合物1或化合物3或阿糖胞苷处理对荷瘤小鼠和空白小鼠(naive mice)的存活、肿瘤负荷和肿瘤分化的影响

[0541] 在第一天,将 2×10^6 个AMM7577-P2 (HuKemia®模型,Crown BioScience Inc.) 冷冻细胞/小鼠植入40只NOD/SCID小鼠,所述冷冻细胞可以从液N₂中解冻。从细胞接种后第3周开始,每周收集外周血样品用于人类白细胞的FACS分析。从第三周开始每周收集血浆和尿样品,直到终止点。当在外周血液样品中肿瘤生长为约10%的人CD45+细胞时,可以使用表1中所示的处理方案将接受移植的小鼠随机分配到5个组中。

[0542] 表1

组号	处理*	n	途径	处理方案	研究终止时存活
1	溶媒	9	PO/BID 8/16 间隔	第 48-84 天	0/9
2	化合物 1 或化合物 3 5mg/kg	9	PO/BID 8/16 间隔	第 48-84 天	4/9
[0543] 3	化合物 1 或化合物 3 15mg/kg	9	PO/BID 8/16 间隔	第 48-84 天	6/9
4	化合物 1 或化合物 3 45mg/kg	9	PO/BID 8/16 间隔	第 48-84 天	9/9
5	阿糖胞苷, 2mg/kg	4	5 天	第 48-52 天	0/4
6	年龄匹配的空白小鼠	5	-	未处理	5/5

[0544] *化合物1作为游离碱当量强度剂量提供

[0545] 如表1所示,与阿糖胞苷相比,在突变体阳性AML小鼠模型中用化合物3处理导致剂量依赖性存活优势。在接受最高剂量的化合物3的小鼠组(组4, 45mg/kg)中,9只小鼠存活至研究完成。在所有化合物3处理的动物中,观察到白血病中的剂量依赖性降低和正常分化的证据。

[0546] 实施例5:

[0547] 该临床研究是在患有具有IDH2突变的晚期恶性血液病的受试者中口服给予化合物1的1期、多中心、开放标签、剂量增加、安全性、PK/PD和临床活性评价,所述晚期恶性血液病如急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、髓样肉瘤、多发性骨髓瘤或淋巴瘤(例如,T细胞淋巴瘤)。在该实施例5中,化合物1的剂量强度旨在反映游离碱当量强度(例如,当化合物1的剂量强度列为30mg时,该剂量反映30mg的游离碱化合物3,其等于36mg的化合物1)。

[0548] 主要研究目的包括1)在患有晚期恶性血液病的受试者中,在28天周期的第1至28天,评估作为每天两次(约每12小时)口服给药的单一药物连续给予的化合物1的治疗的安全性和耐受性,以及2)在患有晚期恶性血液病的受试者中,测定最大耐受剂量(MTD)和/或化合物1的推荐的2期剂量。次要研究的目的包括1)在患有晚期恶性血液病的受试者中描述化合物1的剂量限制性毒性(DLT),2)在患有晚期恶性血液病的受试者中表征化合物1及其代谢物6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(化合物2)的药代动力学(PK),3)表征化合物1和2-羟戊二酸(2-HG)的PK/药效动力学(PD)关系,和4)在患有晚期恶性血液病的受试者中表征与化合物1相关的临床活性。

[0549] 探索性研究目的包括1)通过评估异柠檬酸脱氢酶-2(IDH2)-突变的肿瘤细胞的细胞分化模式的变化和IDH2-突变的肿瘤细胞中组蛋白和脱氧核糖核酸(DNA)甲基化的变化来表征在患有晚期恶性血液病的受试者中的化合物1的PD效应,和2)评价IDH2-突变的肿瘤细胞以及非IDH2突变的肿瘤细胞的亚克隆群体中的基因突变状态、全局基因表达谱和其他潜在的预后标志物(细胞遗传学),以探索抗肿瘤活性和/或抗性的预测物,和3)在IDH2-突变的肿瘤细胞中评价代谢谱的变化。

[0550] 研究包括剂量增加期,以确定MTD,接着是扩大同类群,以进一步评价MTD的安全性和耐受性。剂量升级期利用标准“3+3”设计。在剂量升级期期间,将知情的合格受试者纳入增加剂量的化合物1的连续同类群中。每个剂量同类群将纳入最少3名受试者。在该研究的剂量增加部分过程中,每个给药同类群中纳入的前3名受试者在第-3天(即,在开始每天两次给药之前的3天)将接受单剂量的研究药物,并且在72小时内经历安全性和PK/PD评估,以评价药物浓度和2-HG水平。在周期1第1天(C1D1)研究药物的下一个剂量,此时开始每天两次给药。如果在同类群中的第三名受试者开始治疗时在筛选过程中有多名受试者,则在医学监测机关(Medical Monitor)批准的情况下可以纳入多达2名另外的受试者。对于这些另外的受试者,在与医学监测机关讨论后,第-3天至第1天的PK/PD评估是任选的。

[0551] 在周期1的治疗中评价剂量限制性毒性。根据国家癌症研究中心对不良事件的常见术语标准(NCI CTCAE) 4.03版,对毒性严重性进行分级。如下定义DLT。非血液学包括CTCAE \geq 3级的所有临床显著的非血液毒性。(例如,脱发不被认为是临床显著的事件)。血液学包括在周期1治疗开始后,延长的骨髓抑制,定义为 \geq 3级嗜中性白细胞减少症或血小板减少症(通过NCI CTCAE,4.03版,白血病特异性标准,即从研究药物开始后第28天或以后骨髓细胞性 $<$ 5%而没有白血病的迹象)的持久性为至少42天。白血病特异性分级应用于血球减少(基于从基线的百分比下降:50至75%=等级3, $>$ 75%=等级4)。由于研究中的群体中的频繁共病(co-morbidity)和并发药物治疗,具体药物的不良事件(AE)的归因是挑战性的。因此,所有不能清楚地被确定与化合物1无关的AE均被认为与DLT相关。

[0552] 如果在第三名受试者完成28-天DLT评价期(即,周期1),并且未观察到DLT,则研究在进行安全审查之后将以剂量增加的方式在下一个同类群中继续。如果3名受试者中的1名在第一周期经历DLT,则将3名另外的受试者纳入该同类群中。如果这另外3名受试者都没有经历DLT,则在安全审查后可以在下一个同类群中继续剂量增加。如果在第一周期过程中同类群中的2名或更多名受试者经历DLT,则停止剂量增加并且声明MTD是下一较低的剂量。如果MTD同类群仅包括3名受试者,则在该剂量水平下纳入另外3名受试者,以证实在该剂量下6名受试者中 $<$ 2名经历DLT。

[0553] 通过加速滴定设计指导针对每个剂量同类群的化合物1的剂量的增加,其中从一个同类群到下一个同类群的剂量加倍(100%增加),直到在该同类群内的任何受试者中观察到化合物1相关的NCI CTCAE等级2或更高的毒性。随后的剂量升高为50%或更低,直到确定MTD。由临床研究团队依据在之前的剂量同类群中观察到的任何毒性的类型和严重性测定所述剂量的绝对百分比升高。如果基于新获得的数据被批准,则可以探索可替代的给药方案(例如,每日一次或每日三次)。MTD是在6名受试者的 $<$ 2名中引起DLT的最高剂量。

[0554] 如果在剂量增加期期间未确定DLT,则剂量增加可以持续高于预期的最大生物有效剂量的2个剂量水平,如通过PK/PD的持续评估和任何观察到的临床活性所确定的,以确定推荐的2期剂量。

[0555] 为了优化在潜在地临床相关剂量下治疗的受试者数量,允许受试者内剂量增加。在确定推荐的2期剂量后,在该剂量下对3个扩大同类群(在特异性恶性血液病适应症中)进行处理,每个同类群中约有12名受试者。扩大同类群的目的是评价和确认推荐的2期剂量在特定疾病适应症中的安全性和耐受性。除了不需要经历第-3天至第1天的PK/PD评估之外,纳入这些同类群中的受试者将经历与剂量增加同类群中的受试者相同的程序。

[0556] 化合物1的计划的剂量总结于表2中。该研究的起始剂量为30mg (游离碱当量强度), 约每12小时给予。基于对先前的剂量水平的安全性、耐受性和PK/PD数据的评价, 还可以决定增加将发生在未在表2中指明的中间剂量水平下。

[0557] 表2. 剂量增加方案

同类群水平	化合物1剂量 ^{1*}	受试者数量
-1	15mg ²	3至6
1	30mg	3至6
2	60mg	3至6
3	120mg	3至6
4	240mg	3至6
5等等	480mg ³	3至6
扩大同类群 ³	MTD ⁴	36 ⁵

[0559] *将化合物1提供为15、30、60、120、240或480mg游离碱当量强度剂量 (例如, 在同类群水平1中, 36mg的化合物1相当于30mg的游离碱化合物3)

[0560] ¹在28天周期的第1天至第28天, 每天两次 (约每12小时) 作为单一药剂口服给药。如果基于新获得的数据被批准, 则可以探索供选择的给药方案 (例如, 每日一次或每日三次)。

[0561] ²如果在剂量水平1 (30mg) 下观察到DLT, 则将第二同类群的剂量降至15mg (剂量水平1)。

[0562] ³继续将剂量加倍, 直到观察到化合物1相关的NCI CTCAE ≥ 等级2毒性。在评价事件后, 随后 ≤ 50% 地增加剂量, 直到确定MTD。根据在之前的剂量同类群中观察到的任何毒性的类型和严重性预测剂量的绝对百分比增加。剂量增加将不会超过100%。

[0563] ⁴被定义为在6名受试者的 < 2名中引起DLT的最高剂量。如果未确定DLT, 则给药将持续高于预期的最大生物有效剂量的2个剂量水平, 如通过PK/PD的持续评估和任何观察到的临床活性所确定的, 以确定推荐的2期剂量。

[0564] ⁵在特定恶性血液病适应症中包括3个同类群, 每个同类群有12名受试者。

[0565] 如果基于新获得的数据被批准, 则可以探索可替代的给药方案 (例如, 每日一次或每日三次), 如表3所示。

[0566] 表3: 剂量增加方案

同类群水平	化合物1剂量*	受试者数量
1	30mg ¹	3至6
2	50mg ¹	3至6
3	75mg ¹	3至6
4	100mg ²	3至6
5	100mg ¹	3至6
6	150mg ²	3至6

[0568] ¹在28天周期的第1天至第28天, 每天两次 (约每12小时) 作为单一药剂口服给药。

[0569] ²在28天周期的第1天至第28天, 每天一次作为单一药剂口服给药。大于40小时的平均血浆半衰期, 有利的PK曲线, 产生每日一次给药的可能性。

[0570] *化合物1提供为30、50、75、100或150mg游离碱当量强度剂量(例如,在同类群水平1中,36mg的化合物1等于30mg的游离碱化合物3)。

[0571] 在开始研究药物治疗前的28天内,受试者将经历筛选程序,用于确定和个性。筛选程序包括医疗、手术和药物治疗史,确证白血病原始细胞中的IDH2突变(如果先前未记录),体格检查,生命体征,东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group)(ECOG)行为状态(PS),12导联心电图(ECG),评价左心室射血分数(LVEF),临床实验室评估(血液学、化学、凝血、尿分析和血清妊娠测试),骨髓活检和/或抽出物,和用于2-HG的血液和尿液样品。

[0572] 开始每日两次给予化合物1之前三天(第-3天),在剂量增加期中的每个给药同类群中纳入的前3名受试者将在临床上接受单剂量的化合物1,并且获得连续的血液和尿液样品用于测定化合物1、其代谢物以及2-HG的血液和尿液浓度。进行完整的72小时PK/PD曲线:在第-3天要求受试者在研究地点停留10小时,并在第-2、-1和1天分别送回第24、48和72小时样品。在第-3天的临床期期间,进行临床观察和连续的12导联ECG和生命体征评估。

[0573] 将在C1D1开始每日用化合物1治疗两次;对于未经历第-3天PK/PD评估的受试者,在C1D1其第一个剂量的化合物1之后,在8小时内进行临床观察和连续12导联ECG和生命体征评估。在治疗期期间进行的安全性评估包括体格检查、生命体征、ECOG PS、12导联ECG、评价LVEF和临床实验室评估(血液学、化学、凝血和尿分析)。

[0574] 所有受试者将在C1D15和C2D1两者经历10小时期的PK/PD评估。此外,受试者将在用于测定2-HG水平的早晨剂量之前,每隔一周(在C1D8开始)在家收集一次尿液样品。

[0575] 在筛选时,将在第15天、第29天和第57天,以及此后同时进行研究药物处理的每56天(与剂量延迟和/或剂量中断无关),和/或当怀疑疾病进展的任何时间评估受试者的疾病程度,包括骨髓活检和/或抽出物和外周血。基于针对急性髓细胞白血病(AML)修改的国际工作组(IWG)应答标准,由研究者确定对治疗的应答。

[0576] 受试者可以继续用化合物1处理,直到疾病进展、出现DLT或出现其他不可接受的毒性。所有受试者都将经历治疗评估的结束(在研究药物的最后脊梁的约5天内);此外,在最后剂量后第28天安排了随访评估。

[0577] 估计约57名受试者被纳入该研究。这假设MTD的确定需要评价6个剂量水平的化合物1,每个剂量水平仅有3名受试者,例外是需要6名受试者($n=21$)的MTD,在扩大期每个同类群中纳入12名受试者($n=36$)。在剂量增加过程中可能需要另外的受试者用于同类群扩大,用于替换不可评价的受试者,或用于评价供选择的给药方案而不是计划的增加方案或MTD,以优化推荐的2期剂量。

[0578] 患者必须满足所有以下纳入临床研究中的纳入标准。1)受试者必须 ≥ 18 岁;2)受试者必须患有晚期恶性血液病,包括:a)如世界卫生组织(WHO)标准定义的复发性或原发性难治AML,b)未治疗的AML, ≥ 60 岁并且根据治疗医生并且经过医学监测者的批准,由于年龄、行为状态和/或不良风险因素而不是标准治疗的候选者,c)伴有难治性贫血伴原始细胞增多(亚型RAEB-1或RAEB-2),或被修订的国际预后评分系统(IPSS-R)(Greenberg等人Blood.2012;120(12):2454-65)认为是复发性或难治性的高风险的骨髓增生异常综合征,或根据治疗医生以及医学监测者的批准,该患者无法忍受已知为其病症提供临床益处的确立的疗法(即,患者必须不是已知提供临床益处的方案的候选者),和d)患有其他复发

性和/或原发性难治性血液学癌症(例如CMML),满足纳入/排除标准的受试者可以被认为是 在个案基础上;3)受试者必须具有基于当地评价的记录的IDH2基因突变的疾病。在由该地 点的当地实验室筛选时评价IDH2基因突变的白血病原始细胞的分析(如果先前未评价),以 确定受试者对研究的合格性。如果该地点没有用于IDH2基因突变分析的当地实验室,则中 心实验室评价也是可接受的。需要所有筛选的受试者的预处理肿瘤样品(来自血液和/或骨 髓),用于中心实验室生物标志物分析。在治疗拜访结束时重复肿瘤样品(来自血液和/或骨 髓)的基因突变分析,并提交至中心实验室用于生物标志物分析;4)在研究过程中,受试者 必须服从连续的骨髓活检、外周血取样和尿液取样(当组织芯活检无法获得和/或不是护理 标准的一部分时,可以通过骨髓穿刺进行诊断并评价AML或MDS。在抽吸为干抽或失败(主要 为稀释物)的情况下,需要骨髓活检);5)受试者或其法定代表人必须能够理解并签署知情 同意书;6)受试者必须具有0至2的ECOG PS;7)血小板计数 $\geq 20,000/\mu\text{L}$ (输血以达到该水平 是允许的)。经过医学监测者的批准,由于潜在的恶性疾病,基线血小板计数 $< 20,000/\mu\text{L}$ 的 受试者是合格的;8)受试者必须具有充足的肝功能,如通过以下所证实:a)血清总胆红素 $\leq 1.5x$ 正常上限(ULN),除非认为由于吉尔伯特病或白血病器官损害,和b)天冬氨酸转氨酶、 丙氨酸转氨酶(ALT)和碱性磷酸酯酶(ALP) $\leq 3.0x$ ULN,除非认为由于白血病器官损害;9) 受试者必须具有充足的肾功能,如基于Cockroft-Gault肾小球过滤(GFR)估算:(140-年龄) \times (体重,以kg计) \times (0.85,如果是女性)/72 \times 血清肌酸酐,通过血清肌酸酐 $\leq 2.0x$ ULN或 肌酸酐清除率 $> 40\text{mL}/\text{min}$ 所证明,10)受试者必须从任何先前用于癌症的治疗的手术、放射 疗法或其他疗法的临床相关的毒性效应中恢复。(经过医学监测者的批准,具有残留的等级 1毒性,例如等级1外周神经病或残余的脱发的受试者也是允许的);和11)在开始治疗之前 的7天内,具有繁殖潜力的女性受试者的血清妊娠测试必须呈阴性。具有繁殖潜力的受试者 被定义为生物学上能够怀孕的受试者。在该研究期间以及最后剂量的化合物1后90天(女性 和男性),具有分娩能力的妇女以及能生育的男性及其伴侣必须同意放弃性交或使用有效 的避孕形式。

[0579] 化合物1提供为口服给予的5、10、50和200mg游离碱当量强度片剂,每日两次或每 日一次。片剂分别包含6、12、60和240mg化合物1。

[0580] 可替代地,化合物1可以提供为25、50、100和/或150mg游离碱当量强度片剂。这些 片剂分别包含30、60、120和/或180mg的化合物1。

[0581] 在研究的剂量增加部分中的每个同类群中的前3名受试者将在第-3天接受单剂量的 研究药物;在C1D1给予其下一个剂量的研究药物,在此时受试者将在28天周期中的第1天 至第28天开始每天两次给药(约每12小时)。以C1D1开始,给药是连续的;没有周期内休息 期。不需要经历第-3天PK/PD评估的受试者将在C1D1开始用化合物1每天两次给药(约每12 小时)。

[0582] 要求受试者在研究药物给予之前2小时以及在研究药物给予之后1小时禁食(水是 允许的)。

[0583] 给予受试者的化合物1的剂量取决于当受试者具备研究资格开放招募的剂量同类 群。待给予第一个同类群的受试者的化合物1的开始剂量为30mg(游离碱当量强度),每日口 服给予两次。

[0584] 受试者可以继续使用化合物1处理,直到疾病进展、出现DLT或出现其他不可接受

的毒性。

[0585] 评价标准

[0586] 安全性

[0587] 在周期1的第8、15和22天,在周期2的第1和15天,在此后的治疗周期的第1天,在治疗拜访结束时,以及在随访时,获得12导联心电图(ECG)。另外,在研究治疗的第一个剂量后(即,对经历72小时PK/PD曲线的受试者,在第-3天,或对于未参加第-3天评估的受试者,在C1D1),在以下时间获得连续12导联ECG:给药前,以及早晨给予研究药物后给药后 30 ± 10 分钟和2、4、6和8小时(± 15 分钟)。连续ECG应在生命体征评估之后获得。在这些天应在临床上指导受试者摄取其剂量的化合物1。应在躺卧3分钟后获得12导联ECG。

[0588] 受试者在C1D1的28天内进行超声心动图(ECHO)或多门采集扫描(MUGA)确定左心室射血分数(LVEF);在此后的每隔一个治疗周期的第1天(例如,C5D1、D7D1等),在治疗拜访结束时,以及在随访使进行重复评估。应该在整个研究中进行相同的程序以评价LVEF。

[0589] 在研究期间,以下疗法是不允许的:(1)其他抗肿瘤疗法(在纳入之前并且在化合物1给药开始后长达28天,羟基脲是允许的,所述化合物1给药用于 $WBC > 30,000/\mu L$ 的受试者中的外周白血病原始细胞的控制)。如果需要供选择的疗法用于治疗受试者的疾病,则该受试者应中断化合物1治疗;(2)皮质类固醇,除了局部皮肤、眼、鼻和吸入的类固醇以外。(短期类固醇疗法允许治疗共病,例如,分化综合症);(3)已知延长QT间隔的药物:胺碘酮、三氧化二砷、阿司咪唑、阿奇霉素、苄普地尔、氯喹、氯丙嗪、西沙必利、西酞普兰、克拉霉素、丙吡胺、多非利特、多潘立酮、氟哌利多、红霉素、依地普仑、氟卡尼、卤泛曲林、氟哌啶醇、伊布利特、左美沙朵、美索达嗪、美沙酮、莫西沙星、戊烷脒、哌咪清、普罗布考、普鲁卡因酰胺、奎尼丁、七氟烷、甲磺胺心定、司帕沙星、特非那定、甲硫哒嗪或凡德他尼;(4)具有窄治疗范围的敏感性CYP底物药物:紫杉醇(CYP2C8)华法林、苯妥英(CYP2C9)、S-美芬妥因(CYP2C19)、甲硫哒嗪(CYP2D6)、茶碱和替扎尼定(CYP1A2)。仅当医学上需要时,才应该使用CYP2C8、2C9、2C19、2D6和1A2底物的共给予;和(5)P-gp和BCRP转运蛋白敏感性底物地高辛和罗素伐他汀。仅当医学上需要时,才应该使用其他P-gp或BCRP底物的共给予。

[0590] 在第1天给药之前7天内或在研究期间,进食以下药物/食物是不允许的:(1)非处方(OTC)药物(排除常规的维生素),(2)果汁,(3)炭烤肉,和(4)来自芥菜科的蔬菜(例如,甘蓝、西兰花、西洋菜、羽衣甘蓝、苜蓿、球芽甘蓝、芥菜)。

[0591] 在第1天给药之前14天内或在研究期间,进食以下食物是不允许的:(1)柑橘属水果,如酸橙、葡萄柚或葡萄柚汁和/或柚子、外来柑橘属水果或葡萄柚杂交品种,和(2)红酒。

[0592] 在第1天给药之前28天内或在研究期间,进食贯叶连翘的是不允许的。给药之前48小时直到给药后6天,进食包含咖啡因或氧杂蒽的食物或饮料是不允许的。

[0593] 在研究期间,除了以上指明的那些以外的药物和治疗是允许的。根据医学护理标准,治疗潜在的恶性疾病的所有间发医学病症和并发症。必要时,受试者应接受镇痛药、止吐药、抗感染药、退热药和血液制品。另外的允许的药物包括(1)生长因子(粒细胞集落刺激因子[G-CSF]、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子[GM-CSF])可以用于支持已形成剂量限制性等级4嗜中性白细胞减少症或伴随发烧和/或感染的等级3嗜中性白细胞减少症的受试者。根据美国临床肿瘤学会指南(American Society of Clinical Oncology Guidelines)(Rizzo等人.Blood.2010;116(20):4045-59),使用红细胞生成素是允许的;(2)在纳入之前

并且在化合物1给药开始后长达28天,羟基脲是允许的,所述化合物1给药用于WBC>30,000/ μ L的受试者的外周白血病原始细胞的初始控制;和(3)如果批准,作为护理标准,类固醇用于治疗分化综合症。

[0594] 化合物1可能导致对直接和间接的阳光的敏感性。应提醒患者避免直接日照。当预期暴露于阳光下长于15分钟时,应指导该患者向暴露部位施用30倍或更高的防晒霜并且穿戴防护衣和太阳镜。

[0595] 在临床研究期间监测AE,包括DLT的测定、严重不良事件(SAE)和导致终止的AE;安全性实验室参数;体格检查发现;生命体征;12导联ECG;LVEF;和ECOG PS。(对于经历72小时PK/PD曲线的受试者)在第-3天,在筛选时,在周期1的第1天和第15天,在此后的每个治疗周期的第1天,在治疗拜访结束时,和在随访时进行ECOG PS的测定。AE的严重性通过NCI CTCAE,4.03版评估。

[0596] 在整个研究中进行不良事件(AE)的监测。从签署知情同意书时到最后的研究药物剂量后28天,以电子病例报告形式(eCRF)记录不良事件和严重不良事件(SAE)。此外,还报告被评估为可能或很可能与研究治疗相关的在治疗后>28天出现的SAE。应监测所有AE,直到它们被解决或明确地确定是由于受试者的稳定的或慢性病症或间发性疾病所致。

[0597] 不良事件(AE)是与在人类中使用药物相关的任何不幸的医疗事件,无论是否视为药物相关的。AE(也称作不良经历)可以是在没有对因果关系进行任何判断的情况下,暂时与药物的使用相关的任何不利且非预期的迹象(例如,异常的实验室发现)、症状或疾病。AE可以由任何药物(例如,标示外使用、与另一种药物组合使用)的使用引起并且可以由任何给予途径、制剂或剂量(包括药量过多)引起。

[0598] 可疑的不良反应是存在药物导致AE的合理的可能性的任何AE。出于加快的安全性报告的目的,“合理的可能性”是指有证据表明该药物与AE之间的因果关系。出人意料的AE是事件的性质或严重性与可适用的产品信息(例如,研究者手册)不一致的AE。如果AE或可疑的不良反应按照研究者或赞助商的观点被视为是严重的(SAE),则其导致以下结果中的任一种:(a)死亡;(b)威胁生命(当反应发生时,受试者处于死于该反应的即时风险,即不包括以下反应,假想所述反应当以更严重的形式发生时可以引起死亡);(c)住院患者住院治疗或目前住院治疗的延长(在研究期间计划接受住院治疗和/或外科手术,但是如果在受试者纳入研究前存在病或疾病,则在研究进入之前计划的接受住院治疗和/或外科手术不认为是AE,只要其在研究期间不以出人意料的方式恶化(例如,比计划更早地进行手术));(d)持久的或显著地无能力或进行正常生活功能的能力基本破坏;(e)先天性异常/出生缺陷;或(f)重要的医疗事件(事件当基于适当的医学判断可能危害患者或受试者并且可能需要医学或手术介入以预防针对SAE的定义列出的后果之一时,该事件可能不导致死亡,不是威胁生命的或无需住院治疗,但可以被认为是SAE。这样的医疗事件的实例包括需要在急诊室或家中进行密集治疗的过敏性支气管痉挛,不导致住院患者住院治疗的血质不调或惊厥,或形成药物依赖性药物滥用)。

[0599] 根据NCI CTCAE 4.03,对所有的AE强度分级,所述AE包括临床显著的治疗时出现的实验室异常。未被CTCAE列出的不良事件分级如下:(a)温和的:事件可以被受试者注意到不干扰日常活动;(b)中度的:事件干扰日常活动,但响应对症治疗或休息;(c)严重的:尽管进行对症治疗,但事件仍显著限制受试者进行日常活动的的能力;(d)威胁生命的:在事件

发生时受试者处于死亡风险的事件;或(e)致命的:导致受试者死亡的事件。

[0600] 根据以下标准,由研究者确定研究药物给予的关系:(a)不相关:暴露于研究治疗未发生,或AE的发生在时间上不是合理地相关,或该AE被认为不可能与该研究治疗相关;(b)可能相关:研究治疗和AE在时间上合理地相关,并且该AE可以同样地由除了暴露于研究治疗以外的原因解释;或(c)可能相关:研究治疗和AE在时间上合理地相关,并且该AE更可能由暴露于该研究治疗而非其他原因解释,或研究治疗是AE的最可能的原因。出于安全性分析的目的,将所有分类为可能或很可能的AE认为是治疗相关的AE。

[0601] 可能发生的不良事件的实例为白细胞增多(例如,等级2高白细胞增多、等级3白细胞增多)、疾病相关的分化综合症、错乱(例如,等级3错乱)、和呼吸衰竭(脓毒症)(例如,等级5呼吸衰竭)、厌食症(例如,等级3厌食症)、恶心(例如等级1恶心)、发热、腹泻(例如,等级3腹泻)、血小板减少症、贫血、眩晕、嗜中性粒细胞减少症(例如,发热性嗜中性粒细胞减少症)、外周性水肿、脓毒症、咳嗽、疲劳、瘀斑和皮疹。

[0602] 药代动力学和药效动力学

[0603] 对连续的血液样品进行评价,以确定化合物1及其代谢物化合物2的浓度-时间曲线。对尿液样品进行评价,以确定化合物1及其代谢物化合物2的尿排泄。对血液、骨髓和尿液样品进行评价,以确定2-HG水平。

[0604] 药代动力学评估:

[0605] 在使用化合物1给药之前或之后抽取连续的血液样品,以测定化合物1(以及如果技术可行的话,代谢物化合物2)的循环血浆浓度。血液样品还将用于测定2-HG浓度。

[0606] 对于在剂量增加期期间纳入同类群的前3名受试者,在第-3天(即,其计划的C1D1剂量之前3天)给予单剂量的化合物1。在单剂量给予化合物1之前以及在给予后的以下时间点抽取血液样品:30分钟和1、2、3、4、6、8、10、24、48和72小时。在血液样品收集的72小时后,受试者开始每天两次口服给予化合物1(即,C1D1)。从第-3天到第1天的PK/PD曲线对于在剂量增加期纳入的另外的受试者是任选的(即,对于在纳入同类群中的3名初始受试者以外的任何受试者)并且对于在扩大同类群中纳入的受试者是不需要的。

[0607] 在C1D15和C2D1(即,在每天两次给药的15和29天),所有受试者经历10小时PK/PD取样。对于该曲线,在当天第一个剂量的化合物1之前立即抽取一次血液样品(即,使用化合物1给药发生在临床地点);在给药后的以下时间点抽取随后的血液样品:30分钟,和1、2、3、4、6、8和10小时。另外,在治疗拜访结束时抽取一次血液样品。

[0608] 如果出现的数据指示需要改变取样方案以更好地表征化合物1的PK曲线,则可以改变用于化合物1浓度测定的抽取血液样品的时机。

[0609] 如本文所描述测量表4的同类群1和2以及表7的同类群1至6的循环血浆浓度。

[0610] 例如,平均抑制可以通过以下计算:测定(a)在C1D15和C2D1,在10小时取样过程中的2-HG的平均水平与(b)基线(治疗前第-3天)处的2-HG的水平之间的差异,并且随后将所得的2-HG水平除以(a)基线(治疗前第-3天)处的2-HG的水平与(c)未患IDH-2基因突变的疾病的受试者中的2-HG的水平之间的差异,从而调节未患IDH-2基因突变的疾病的受试者中的2-HG的基线水平。

[0611] 当调节未患IDH-2基因突变的疾病的受试者中的2-HG的基线水平时,C1D15和C2D1的10小时取样在具有IDH2 R140Q突变的患者中显示出在大于约90%至高达100%的基线

(治疗前第-3天)处的2-HG的平均抑制。例如,在表4的同类群1中,在C1D15的2-HG的平均抑制为86% (3名患者)和在C2D1为95% (1名患者)。在表7的同类群1中,在C1D15的2-HG的平均抑制为88% (4名患者)和在C2D1为97% (2名患者)。在表4的同类群2中,在C1D15的2-HG的平均抑制为98% (2名患者)和在C2D1为100% (4名患者)。在表7的同类群2中,在C1D15的2-HG的平均抑制为99% (3名患者)和在C2D1为100% (4名患者)。在表7的同类群3中,在C1D15的2-HG的平均抑制为103% (3名患者)和在C2D1为81% (3名患者)。在表7的同类群4中,在C1D15的2-HG的平均抑制为102% (3名患者)和在C2D1为101% (2名患者)。当调节未患IDH-2基因突变的疾病的受试者中的2-HG的基线水平时,在C1D15和C2D1的10小时取样在具有IDH2 R 172K突变的两名患者中在高达60%的基线(治疗前第-3天)处显示2-HG的平均抑制。例如,在表4的患者编号5中显示约50%的2-HG抑制。

[0612] 可替代地,可以在不调节未患IDH-2基因突变的疾病的受试者中的2-HG的基线水平的情况下,通过以下计算平均抑制:测定(a)在C1D15和C2D1,在10小时取样过程中的2-HG的平均水平与(b)基线(治疗前第-3天)处的2-HG的水平之间的差异,并且随后将所得的2-HG水平除以基线(治疗前第-3天)处的2-HG的水平。当在不调节未患IDH-2基因突变的疾病的受试者的情况下计算平均抑制时,C1D15和C2D1的10小时取样在具有IDH2 R140Q突变的18名患者中显示出在高达97%的基线(治疗前第-3天)处的2-HG的平均抑制。C1D15和C2D1的10小时取样在具有IDH2 R172K突变的2名患者中显示出在高达50%的基线(治疗前第-3天)处的2-HG的平均抑制。

[0613] 如本文所述测量表4的同类群1和2以及表7的同类群1至6的循环血浆浓度。对于表4的同类群1,在第-3天(单剂量的化合物1后)、C1D15和C2D1的10小时取样显示化合物1的平均血浆暴露由第-3天的 $4.7AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (4名患者)增加至C1D15的 $37.7AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (3名患者),以及C2D1的 $22.6AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (1名患者)。对于表7的同类群1,在第-3天(单剂量的化合物1后)、C1D15和C2D1的10小时取样显示化合物1的平均血浆暴露由第-3天的 $4.5AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (5名患者)增加至C1D15的 $41.0AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (4名患者),以及C2D1的 $47.2AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (2名患者)。对于表4的同类群2,在第-3天(单剂量的化合物1后)、C1D15和C2D1的10小时取样显示化合物1的平均血浆暴露由第-3天的 $5.4AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (4名患者)增加至C1D15的 $58.1AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (3名患者),以及C2D1的 $93.8AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (4名患者)。对于表7的同类群2,在第-3天(单剂量的化合物1后)、C1D15和C2D1的10小时取样显示化合物1的平均血浆暴露由第-3天的 $5.4AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (4名患者)增加至C1D15的 $64.1AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (3名患者),以及C2D1的 $97.0AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (4名患者)。对于表7的同类群3,在第-3天(单剂量的化合物1后)、C1D15和C2D1的10小时取样显示化合物1的平均血浆暴露由第-3天的 $9.0AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (4名患者)增加至C1D15的 $120AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (3名患者),以及C2D1的 $146AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (3名患者)。对于表7的同类群4,在第-3天(单剂量的化合物1后)、C1D15和C2D1的10小时取样显示化合物1的平均血浆暴露由第-3天的 $8.2AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (4名患者)增加至C1D15的 $72.6AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (3名患者),以及C2D1的 $87.1AUC_{0-10hr}$ ($h \cdot \mu g/mL$) (2名患者)。

[0614] 对于在剂量增加期期间纳入同类群的前3名受试者,在单剂量的化合物1之前的第-3天和之后的前72小时收集尿液,以提供其中排除化合物1(以及,如果技术上可行的话,代谢物化合物2)在尿液中未变化的程度的初步估计。还分析样品的2-HG浓度和尿肌酸酐浓

度。

[0615] 在该72小时期间获得五次尿液收集。在化合物1给药之前收集初始尿液(至少20mL)。在化合物1给药后约10小时获得第二次尿液收集,并且在离开诊断和第二天的回访(以进行24小时抽血)之间获得随后的8小时尿液收集。在约48小时和72小时抽血时获得第4次和第5次尿液收集。此外,尿液收集(至少20mL)发生在治疗拜访结束时。

[0616] 从第-3天到第1天的尿液取样对与在剂量增加期纳入的另外的受试者是任选的(即对于纳入同类群的3名初始受试者以外的任何受试者),而对于纳入扩大同类群的受试者是不需要的。

[0617] 测量并记录每次收集的体积并送至中心实验室,用于测定尿液化合物1浓度。

[0618] 药代动力学药物相互作用:

[0619] 人类酶表型分析表明化合物1的代谢途径是通过多种细胞色素P450和尿苷二磷酸(UDP)-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)。尽管由于所有代谢物峰在定量限处或以下细胞色素P450(CYPs)1A2、2C8、2C9和3A4和UGT1A1、1A3、2B7、2B15以低水平促进化合物1的代谢,但其似乎都有助于化合物1的代谢。

[0620] 化合物1和化合物2是人CYP3A4的弱诱导物。针对任一化合物都未观察到CYP1A2或CYP2B6的诱导。当用作标志物底物时,两种化合物似乎都不是强CYP3A4诱导物如利福平的牺牲品。这与在酶表型分析实验中看到的低转换(turnover)是一致的。

[0621] 化合物1是以下的中度直接抑制剂:CYP2C8 (IC_{50} = 3.9至4.4 μ M), CYP2C9 (IC_{50} = 3.7 μ M), CYP2C19 (IC_{50} = 6.3 μ M)和CYP 2D6 (IC_{50} = 21 μ M),而化合物2是以下的中度直接抑制剂:CYP1A2 (IC_{50} = 0.43 μ M), 2C8 (IC_{50} = 5.3 μ M)和CYP 2C9 (IC_{50} = 30 μ M)。两种化合物均未显示CYP酶的时间依赖性 or 代谢依赖性抑制。

[0622] 化合物1表征为UGT1A1的抑制剂。评价其UGT1A1*1/*28和*28/*28吉尔伯特氏综合症基因型的抑制。根据基因型的UGT1A1的 IC_{50} 对于*1/*1、*1/*28和*28/*28基因型分别为1.9、3.5和10 μ M。在Caco-2细胞分析中,化合物1显示出优异的渗透性(P_{app} > 17.9×10^{-6} cm/sec)。B→A/A→B的外排比 < 3,表明化合物1主动转运通过Caco-2细胞是不可能的,并且因此似乎不是人类P-糖蛋白(P-gp)或乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的体外底物。然而,化合物1是P-gp(在5和100 μ M下分别为87%和99%)和BCRP(在5和100 μ M下为100%)两者的强抑制剂。

[0623] 药效动力学评估:

[0624] 在用化合物1给药之前和之后抽取连续血液样品,以确定2-HG的循环血浆浓度。用于PK评估收集的样品也用于评估2-HG水平。此外,对受试者进行抽血,以在筛选评估时测定2-HG水平。

[0625] 如果出现的数据表明需要改变取样方案以更好地表征2-HG对化合物1治疗的应答,则可以改变用于2-HG浓度测定的抽取血液样品的时机。

[0626] 骨髓也用于评估2-HG水平。

[0627] 在给予化合物1之前和之后收集尿液,用于测定2-HG的浓度。在第-3天收集的用于PK评估的样品也用于评估2-HG水平。此外,收集受试者的尿液样品,以在筛选评估时和在治疗拜访结束时测定2-HG水平。

[0628] 此外,在每天两次化合物1治疗开始后,在早晨剂量之前,所有受试者在家每两周收集一次尿液样品(在C1D8开始)。针对每种样品收集至少20mL的尿液。指导受试者如何储

存尿液以及如何在下一次拜访时将所有收集的样品带至诊所。

[0629] 测量并记录每次收集的体积并且送至中心实验室,以测定尿液2-HG浓度。分析来自每次收集的等分部分的尿肌酸酐浓度。

[0630] 临床活性

[0631] 在临床研究过程中,对连续的血液和骨髓取样进行评价,以基于AML中的修改的IWG应答标准测定对治疗的应答。通过根据针对MDS、MDS/骨髓增殖性肿瘤(MPN)或AML的2006年修改的IWG标准评估对治疗的应答来评价化合物1的临床活性(Cheson BD等人.J Clin Oncol.2003;21(24):4642-9,Cheson BD等人.Blood.2006;108(2):419-25)。

[0632] 通过骨髓抽出物和活检的评价,以及全血细胞计数和外周血膜的检查来评估疾病对治疗的应答。在筛选时,在第15、29和57天,此后在研究药物治疗的同时每56天(与剂量延迟和/或中断无关),和/或在当怀疑疾病进展的任何时刻评估并记录受试者的疾病程度。对于由于除疾病进展以外的原因中断该研究的受试者而言,在治疗拜访结束时也进行评估。

[0633] 在筛选时,在第15天、第29天和第57天,此后每56天(与剂量延迟和/或中断无关),在当怀疑疾病进展的任何时刻,和在治疗拜访结束时获得骨髓抽出物和活检。骨髓抽出物和芯管取样应根据护理标准进行,并且根据国际血液学标准化委员会(ICSH)指南在当地地点的实验室分析(Lee SH等人.Int J Lab Hematol.2008;30(5):349-64)。评价骨髓组织芯活检和抽出物的形态学、流式细胞术和核型以评估潜在的临床活性。也在中心实验室评价骨髓和/或外周血原始细胞的等分部分的2-HG水平、基因表达谱、组蛋白和DNA甲基化模式和代谢组学性能分析。在筛选时,在第15天、第29天和第57天,此后每56天(与剂量延迟和/或中断无关),在当怀疑疾病进展的任何时刻,和在治疗拜访结束时获得用于评价白血病原始细胞的外周血。使用细胞计数和流式细胞数来评估从骨髓和外周血收集的原始细胞的分化状态。还分析侧向散射,以确定对化合物1应答的原始细胞的复杂度。

[0634] 在筛选过程中获得受试者的人口统计学数据,包括性别、出生日期、年龄、人种和种族。表4说明了具有等级0或等级1的ECOG行为状态的、年龄在53至74(中值年龄62.5)的十名AML患者的临床活性。

[0635] 表4:临床活性

同类群 ¹ (剂量*)	患者 数目	肿瘤遗传学 ²	先前疗法的特征	应答 ³ (周期)
1	1	R140Q,	诱导 → CR →	NE

同类群 ¹ (剂量*)	患者 数目	肿瘤遗传学 ²	先前疗法的特征	应答 ³ (周期)
[0637] (30 mg)		FLT3-ITD, CEPBA	巩固 → 复发 → 再诱导 → FLT-3 抑制剂 → 持续性疾病	
	2	R140Q	初级诱导失败	NE
	3	R140Q	诱导 → CR → 巩固 → 复发 → 再诱导 → 持续性疾病	NE
	4	R140Q, NPM1	初级诱导失败	CR (4)
	5	R172K, DNMT3A, CEBPA ASXL1	诱导 → CR → 巩固 → 移植 → 复发 → 地西他滨 → 持续性疾病 → MEC → 持续性疾病	CRp (5)
2 (50 mg)	6	R140Q	诱导 → CR → 巩固 → 复发 → 5-aza → 氟达拉滨	PD
	7	R140Q, NPM1	诱导 → CR → 巩固 → 复发 → 5-aza	CR (3)
	8	R140Q, NPM1	诱导 → CR → 巩固 → 复发	CR (2)
	9	R172K	初级诱导失败	PR (2)
	10	R140Q, NPM1	诱导 → CR → 巩固 → 复发	CRp (2)

[0638] *化合物1提供为30mg或50mg游离碱当量强度剂量(例如,在同类群水平1中,36mg的化合物1相当于30mg的游离碱化合物3)

[0639] ¹在28天周期的第1至28天,每天两次(约每12小时)口服给药,化合物1作为单一药剂给予。

[0640] ²IDH2中的R140Q突变,IDH2中的R 172K突变,FLT3-ITD:Fms相关的酪氨酸激酶3(FLT3)内部串联重复(ITD),CEPBA:CCAAT/增强子结合蛋白- α ,NPM1:核仁磷酸蛋白(核仁磷酸蛋白B23),DNMT3A:DNA(胞嘧啶-5-)甲基转移酶3 α ,ASXL1:另外的性梳样蛋白1。

[0641] ³如表5中所定义评价的应答标准.CR:完全缓解,CRp:完全缓解,不完全血小板恢复,PR:部分缓解,PD:疾病缓解,NE:不可评价。

[0642] 通常将AML治疗分为两个化疗期,(1)缓解诱导,旨在消除所有可见的白血病,和(2)巩固(缓解后疗法),旨在治疗任何剩余的白血病细胞并防止复发。可以在患者复发后进行再诱导。

[0643] 诱导治疗的强度取决于患者的年龄和健康状况。在较年轻的患者中,例如60岁以

下的患者,诱导通常涉及使用2种化疗药物,阿糖胞苷(ara-C)和蒽环药物(如道诺霉素(daunorubicin,daunomycin)或伊达比星进行治疗。有时还给予第三种药物,克拉屈滨(Leustatin,2-CdA)。心脏功能差的患者不能用蒽环药物进行治疗,因此可以使用另一种化疗药物治疗,如氟达拉滨(Fludara)或拓扑替康。在其中白血病已经扩散至脑或脊髓的罕见情况下,同样可以向脑脊髓液(CSP)给予化疗。诱导损害大部分正常的骨髓细胞以及白血病细胞。大部分患者危险地发展为较低的血细胞计数,并且患者可能病得很重。大部分患者需要抗生素和血液制品输注。还可以使用升高白细胞计数的药物。血细胞集束趋于保持较低的水平数周。通常,在此期间,该患者住在医院。

[0644] 在化疗治疗后一至两周,进行骨髓活检,并且应该显示出降低数目的骨髓细胞以及少于10%的原始细胞,否则可以给予更多的化疗。有时,在该时刻推荐干细胞移植。如果骨髓活检显示降低数量的骨髓细胞和少于10%的原始细胞,几周内骨髓细胞回到正常并开始制造新的血细胞。当血细胞计数恢复后,取骨髓样品以观察白血病是否缓解。缓解诱导通常不破坏所有白血病细胞,并且经常存留少量。在不巩固治疗的情况下,白血病会在数月内恢复。

[0645] 如果实现缓解,则认为诱导是成功的。然后进行进一步的治疗、巩固,以尝试破坏任何残余的白血病细胞并帮助防止复发。对于较年轻的患者中,用于AML巩固疗法的主要选择是数个周期的高剂量阿糖胞苷(ara-C)(有时称为HiDAC)、同种异体(供体)干细胞移植或自体(患者自己的)干细胞移植。在干细胞移植之前,患者接受非常高剂量的化疗,以破坏所有骨髓细胞,随后进行干细胞移植,以恢复血细胞产生。已经发现干细胞移植比标准化疗更能降低白血病复发的风险,但是其也更可能具有严重的并发症,包括增加的治疗致死的风险。

[0646] 年龄较大的患者或健康状况较差的患者可能不能耐受这样集中的巩固治疗。通常,给予他们更集中的治疗使得严重副作用(包括治疗相关的死亡)的风险增加,而不能提供更多的益处。这些患者可以使用1或2个周期的更高剂量的阿糖胞苷(通常不完全与较年轻的患者一样高),或中间剂量的Ara-C(MEC)、地西他滨、5-氮杂胞苷氯法拉滨,1或2个周期的标准剂量阿糖胞苷,可能与伊达比星或道诺霉素或非清髓性干细胞移植(微移植)来治疗。

[0647] 使用概述于表5和表6中的以下标准来评估对治疗的应答。

[0648] 表5:用于改变MDS的自然史的提议的修改的国际工作组应答标准

分类	应答标准 (应答必须持续至少 4 周)
完全缓解	骨髓: 所有细胞系 $\leq 5\%$ 的正常成熟的成髓细胞* 注意到持久的发育不良*† 外周血‡ Hgb ≥ 11 g/dL 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 嗜中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ † 原始细胞 = 0%
部分缓解	所有 CR 标准, 如果在治疗前异常, 除了: 预处理后骨髓原始细胞降低 $\geq 50\%$ 但仍然 $>5\%$ 细胞性和形态学是不相关的
髓 CR†	骨髓: \leq 成髓细胞并且在预处理后降低 $\geq 50\%$ † 外周血: 除髓 CR†以外, 如果 HI 应答则对其进行记录
稳定的疾病	实现至少 PR 失败, 但 >8 周没有进展迹象
失败	治疗过程中死亡, 或由血细胞减少的恶化、骨髓原始细胞百分比增加或进展为比预处理更晚期的 MDS FAB 亚型表征的疾病进展
[0649] CR 或 PR 后复发	以下中的至少 1 项: 回复到预处理骨髓原始细胞百分比 在粒细胞或血小板中, 从最大缓解/应答水平衰减 $\geq 50\%$ Hgb 浓度降低 ≥ 1.5 g/dL 或输血依赖
细胞生成应答	完全: 染色体异常消失, 未出现新染色体异常 部分: 染色体异常降低至少 50%
疾病进展	对于具有以下患者: 低于 5%原始细胞: 原始细胞增加 $\geq 50\%$, 至 $>5\%$ 原始细胞 5%-10%原始细胞: 增加 $\geq 50\%$, 至 $>10\%$ 原始细胞 10%-20%原始细胞: 增加 $\geq 50\%$, 至 $>20\%$ 原始细胞 20%-30%原始细胞: 增加 $\geq 50\%$, 至 30%原始细胞 以下中的任一项: 在粒细胞或血小板中, 从最大缓解/应答衰减至少 50% Hgb 降低 ≥ 2 g/dL 输血依赖
分类	应答标准 (应答必须持续至少 4 周)
[0650] 存活	终点: 总体: 死于任何原因 无事件: 失败或死于任何原因 PPS: 疾病进展或死于 MDS DPS: 复发时间 病因特异性死亡: 与 MDS 相关的死亡

[0651] 来源:Cheson等人.Blood.2006;108(2):419-25

[0652] 缩写:MDS=骨髓增生异常综合征;CR=完全缓解;Hgb=血红蛋白;HI=血液学改

善;PR=部分缓解;FAB=法国-美国-英国;AML=急性髓细胞白血病;PFS=无进展存活;DFS=无疾病存活。

[0653] 注释:IWG应答标准的删除部分未显示。

[0654] 注释:将血红蛋白由g/L转化为g/dL,将g/L除以10。

[0655] *发育不良袞花应考虑发育不良变化的正常范围(修改)。

[0656] †对IWG应答标准的修改(Cheson等人.J Clin Oncol.2003;21(24):4642-9)。

[0657] ‡在一些情况下,方案疗法可能需要可能需要在4周期间之前开始另外的治疗(例如,巩固,维持)。这样的受试者可以包括在当治疗开始时他们适合的应答分类中。在重复的化疗过程中的暂态血细胞减少不应视为中断应答的耐久性,只要他们恢复到之前过程的改善的计数。

[0658] 表6:针对血液学改善的提议的修改的国际工作组应答标准

血液学改善*	应答标准(应答必须持续至少8周)†
红细胞系应答 (预处理, < 11 g/dL)	Hgb 升高 ≥ 1.5 g/dL 与在先前8周中的预处理输血数量相比,RBC 输血单位相关减少至少4 RBC 输血/8周的绝对数。在RBC 输血应答评价中,仅针对Hgb ≤ 9.0 g/dL的预处理计数给出RBC 输血‡
[0659] 血小板应答 (预处理, < $100 \times 10^9/L$)	对具有 $> 20 \times 10^9/L$ 血小板的患者, $\geq 30 \times 10^9/L$ 的绝对增加从 $< 20 \times 10^9/L$ 增加至 $> 20 \times 10^9/L$,并且增加至少100%‡
嗜中性粒细胞应答 (预处理, < $1.0 \times 10^9/L$)	至少100%增加并且绝对增加 $> 0.5 \times 10^9/L$ ‡
HI后的进展或复发‡	以下至少1项: 在粒细胞或血小板中从最大应答水平衰减至少50% Hgb 降低 > 1.5 g/dL 输血依赖

[0660] 来源:Cheson等人.Blood.2006;108(2):419-25

[0661] 缩写:Hgb表示血红蛋白;RBC:红细胞;HI:血液学改善。

[0662] 注释:IWG应答标准的删除部分未显示。

[0663] 注释:将血红蛋白由g/L转化为g/dL,将g/L除以10。

[0664] *间隔 ≥ 1 周的至少2次测量(未受输血影响)的预处理计数平均值(修改)。

[0665] †对IWG应答的修改(Cheson等人.J Clin Oncol.2003;21(24):4642-9)

[0666] ‡在不存在另一种解释的情况下,例如急性感染、重复的化疗过程(修改)、胃肠出血、溶血等。建议整体以及通过受试者应答模式报导2类红细胞系(erythroid)和血小板应答。

[0667] 表8:根据IPSS和新的5组分类的细胞遗传学分类

分类/预后组	异常		
	单一	双重	复杂
IPSS			
良好	正常;—Y; del(5q); del(20q)	—	—
中度	其他	任何	
较差	7*	—	≥3†
5 组			
非常好	—Y; del(11q)	—	—
良好	正常; del(5q); del (20q); del(12p)	包括 del(5q)	
中度	del(7q); +8; i(17q); +19; 任何其他	任何其他	—
差	—7; Inv(3)/t(3q)/del(3q)	包括—7/ del(7q)	3†
非常差	—	—	>3†

[0668] Greenberg P等人,International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes[Blood.1998;91 (3) :1100中出现错误].Blood 1997;89 (6) :2079-2088。

[0670] Schanz J等人,Coalesced multicentric analysis of 2351patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system.J Clin Oncol 2011;29 (15) :1963-1970。

[0671] —表示是不适用的

[0672] *任何7号染色体异常

[0673] †克隆异常的数目

[0674] 表7说明了共35名年龄在48至81岁(中值年龄68)的具有等级0、1或2的ECOG行为状态的患有特征在于IDH2的突变体等位基因的存在的晚期恶性血液病的14名患者的临床活性(5名患有稳定的疾病,6名患有进行性疾病,10名不可评价的患者未包括在表7中)。中性粒细胞计数到周期1第15天增加。到周期2第15天,在具有应答的患者中的白细胞计数和中性粒细胞计数均处在正常范围内。

[0675] 表7:临床活性

同类群 (剂量†)	患者疾病 (细胞遗传学)	肿瘤遗传学 ³	先前疗法特征	剂量 ⁴ (周期) ⁵
[0676]				

同类群 (剂量†)	患者疾病 (细胞遗传学)	肿瘤遗传学 ³	先前疗法特征	剂量 ⁴ (周期) ⁵
1 (30mg) ¹	AML (正常)	R140Q, FLT3	复发1→再诱导失败	CR (4)
	AML (正常)	R172K, DNMT3A, ASXL1, FLT3	复发(异体移植后)→ 再诱导失败	CRp (5)
	MDS, 先前的 AML (正常)	R140Q, FLT3	对于 MDS 无先前治疗	(CR) 1
	AML, 先前的 MPD (单体性 7)	R140Q	初级诱导失败	PR (2)
[0677] 2 (50mg) ¹	AML (三体 8, t(17;18))	R140Q	复发1 → 再诱导失 败	CR* (3)
	AML (三体 8)	R140Q	复发1	CR (2)
	AML (正常)	R172K	初级诱导失败	PR (2)
	AML (正常)	R140Q, NPM1	复发1	Cri (2)
	AML (t(1;13))	R140Q	初级诱导失败 → 复 发(异体移植后)	CR** (1)
3 (75mg) ¹	CMML (正常)	R140Q	复发1 → 复发2	PR (2)
4 (100 mg) ²	AML,先前的 MDS/CMML (正常)	R140Q, NPM1, FLT3	初级诱导失败 →再 诱导失败	CR (1)
5 (100 mg) ¹	MDS (三体 11)	R140QS, DNMT3A, ASXL1	难治性 1	CRp (2)
	MDS (正常)	R140Q	难治性 1	PR (2)
6 (150 mg) ²	MDS (正常)	R140Q	对于 MDS 无先前治疗	PR (1)

[0678] †化合物1提供为30、50、75、100或150mg游离碱当量强度剂量(例如,在同类群水平1中,36mg的化合物1等于30mg的游离碱化合物3)

[0679] *在周期5第1天,骨髓原始细胞为7%。剂量增加至75mg(游离碱当量),作为单一药剂每天两次(约每12小时)口服给药

[0680] **在周期3第1天骨髓原始细胞升高11%。剂量增加至75mg(游离碱当量),作为单一药剂每天两次(约每12小时)口服给药

[0681] ¹在28天周期的第1至28天,化合物1作为单一药剂每天两次(约每12小时)口服给予。

[0682] ²在28天周期的第1至28天,化合物1作为单一药剂每日一次口服给予。

[0683] ³基于当地评估的肿瘤遗传学。IDH2中的R140Q突变, IDH2中的R172K突变, FLT3-

ITD:Fms相关的酪氨酸激酶3 (FLT3) 内部串联重复 (ITD), CEPBA:CCAAT/增强子结合蛋白 α , NPM1:核仁磷酸蛋白 (核仁磷酸蛋白B23), DNMT3A:DNA (胞嘧啶-5-) 甲基转移酶3 α , ASXL1:另外的性梳样蛋白1

[0684] ⁴如表5和6中所定义评价应答标准。CR:完全缓解, CRp:完全缓解,不完全血小板恢复, Cri:完全缓解,不完全血液学恢复, PR:部分缓解, PD:疾病进展, NE:不可评估。

[0685] ⁵五名完全缓解的患者的持续时间大于2.5个月,范围在一至四个月。

[0686] 统计分析

[0687] 统计分析的性质主要是描述性的,由于该研究的目标是确定化合物1的MTD。针对适当的处置、人口统计学、基线、安全性、PK、PD和临床活性参数制作表格并且由剂量水平和整体地呈现。分类变量由频率分布(受试者的数量和百分比)概括,并且连续变量由描述性统计学(平均值、标准偏差、中值、最小值和最大值)概括。

[0688] 不良事件由控制活动医学词典 (MedDRA) 系统器官类和优选的术语概括。针对所有治疗时出现的AE (TEAE)、治疗相关的AE (研究者认为至少可能药物相关的那些)、SAE、由于AE导致的终止和严重性为至少等级3的AE,制作单独的表格。受试者列表提供了死亡、SAE、DLT和导致治疗终止的AE。

[0689] 针对临床实验室、ECG间隔、LVEF和生命体征数据提供描述性统计,提供为实际值和相对于每个研究中评价和相对于研究中最后评价的距离基线的变化。针对实验室参数和 ECOG PS进行位移分析。

[0690] 描述性统计(即,受试者数目、平均值、标准偏差、几何平均值和变异系数、中值、最小值和最大值)用于概括每个剂量组的PK参数,并且在适当的情况下,用于整个群体。这样的参数包括(但不限于) C^{max} 、达到最大浓度的时间(T^{max})、AUC、消除半衰期和尿液中未变化的排泄的药物的部分。对于剂量比例原则 (dose-proportionality),用图表表示剂量与 C^{max} 和AUC两者之间的关系。

[0691] 将使用修改的IWG如由当地研究者所评估的对治疗的应答制成表格。针对每个剂量水平和整体,计算应答率的双侧90%置信区间。通过同类群扩大期中的受试者的恶性疾病的类型概括数据。

[0692] 实施例6:

[0693] 可以利用表A中描述的干共混工艺来制备5mg和10mg剂量强度片剂(游离碱当量)。

[0694] 表A

组分	重量组成	5 mg 片剂* 每片的量(mg)	10 mg 片剂* 每片的量(mg)
化合物 1	6%	6.0	12.0
微晶纤维素	80%	80.0	160.0
羟丙基纤维素	2%	2.0	4.0
羧甲基淀粉钠	8%	8.0	16.0
月桂基硫酸钠	1%	1.0	2.0
醋酸琥珀羟丙甲纤维素 (醋酸羟丙甲纤维素琥珀 酸酯)	1%	1.0	2.0
胶体二氧化硅	1%	1.0	2.0
硬脂酸镁	1%	1.0	2.0
总计	100%	100.0	200.0

[0696] *游离碱当量

[0697] 可以利用表B中描述的干法制粒工艺来制备50mg和200mg剂量强度片剂(游离碱当量)。

[0698] 表B

	组分	重量组成	50 mg 片剂* 每片的量 (mg)	200 mg 片剂* 每片的量(mg)
颗粒内	化合物 1	40%	60.0	240.0
	微晶纤维素	35%	52.5	210.0
	羟丙基纤维素	2%	3.0	12.0
	羧甲基淀粉钠	6%	9.0	36.0
	月桂基硫酸钠	1%	1.5	6.0
	醋酸琥珀羟丙甲纤维素	1%	1.5	6.0
	胶体二氧化硅	1.50%	2.25	9.0
	硬脂酸镁	0.75%	1.125	4.5
颗粒外	微晶纤维素	9.50%	14.25	57.0
	羧甲基淀粉钠	2%	3.0	12.0
	胶体二氧化硅	0.50%	0.75	3.0
	硬脂酸镁	0.75%	1.125	4.5
	总计	100%	150.0	600.0

[0700] *游离碱当量

[0701] 可以利用表C中描述的干法制粒共同共混来制备25mg、50mg、100mg和150mg剂量强度片剂(游离碱当量)。

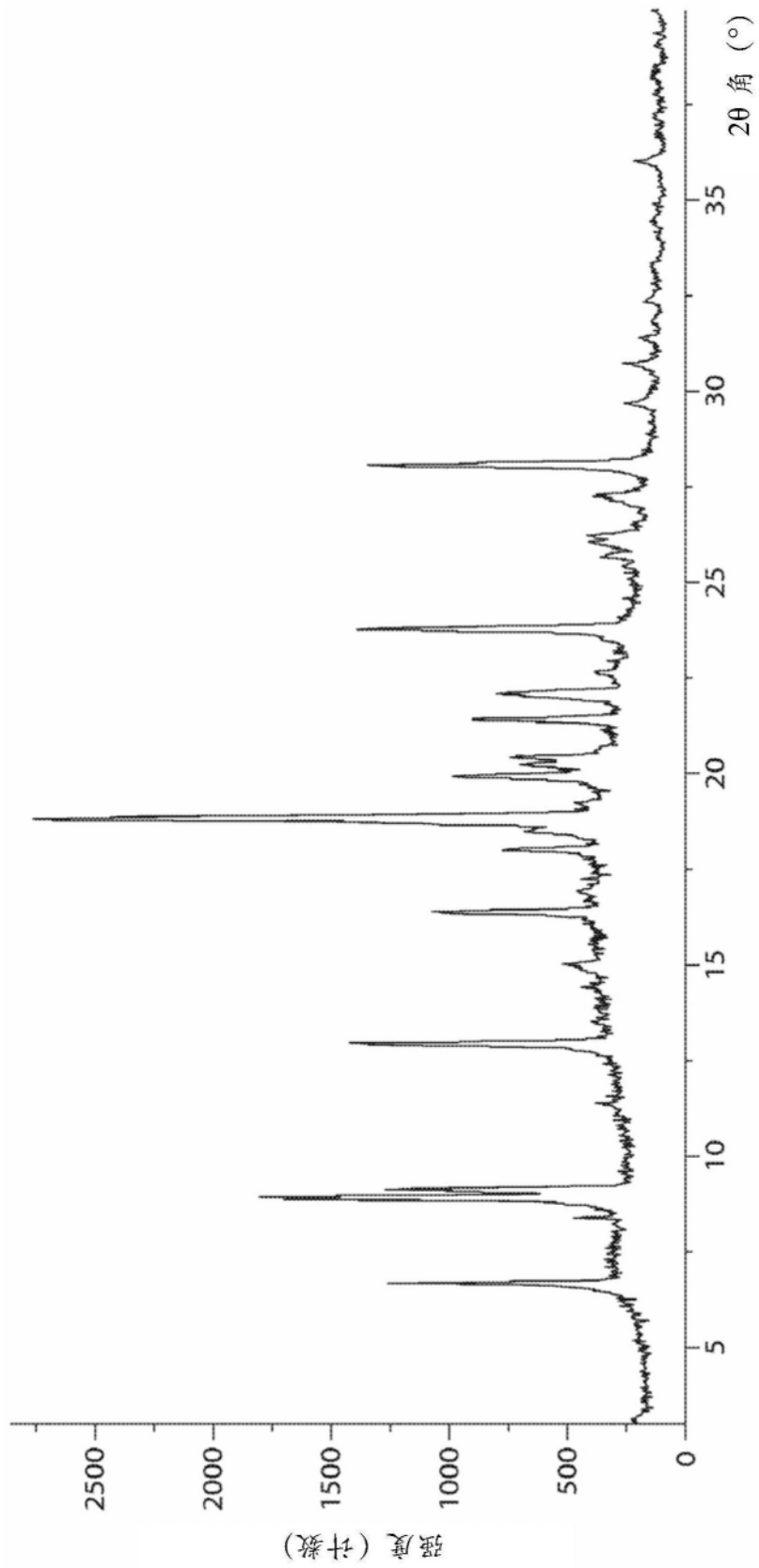
[0702] 表C

组分	重量组成	100 mg 片剂*每片的量(mg)	150 mg 片剂*每片的量(mg)
化合物 1	30%	120.0	180.0
微晶纤维素	45%	180.0	270.0
羟丙基纤维素	2%	8.0	12.0
羧甲基淀粉钠	6%	24.0	36.0
月桂基硫酸钠	1%	4.0	6.0
[0703] 醋酸琥珀羟丙甲纤维素	1%	4.0	6.0
胶体二氧化硅	1.50%	6.0	9.0
硬脂酸镁	0.75%	3.0	4.5
微晶纤维素	9.50%	38.0	57.0
羧甲基淀粉钠	2%	8.0	12.0
胶体二氧化硅	0.50%	2.0	3.0
硬脂酸镁	0.75%	3.0	4.5
总计	100%	400.0	600.0

[0704] *游离碱当量

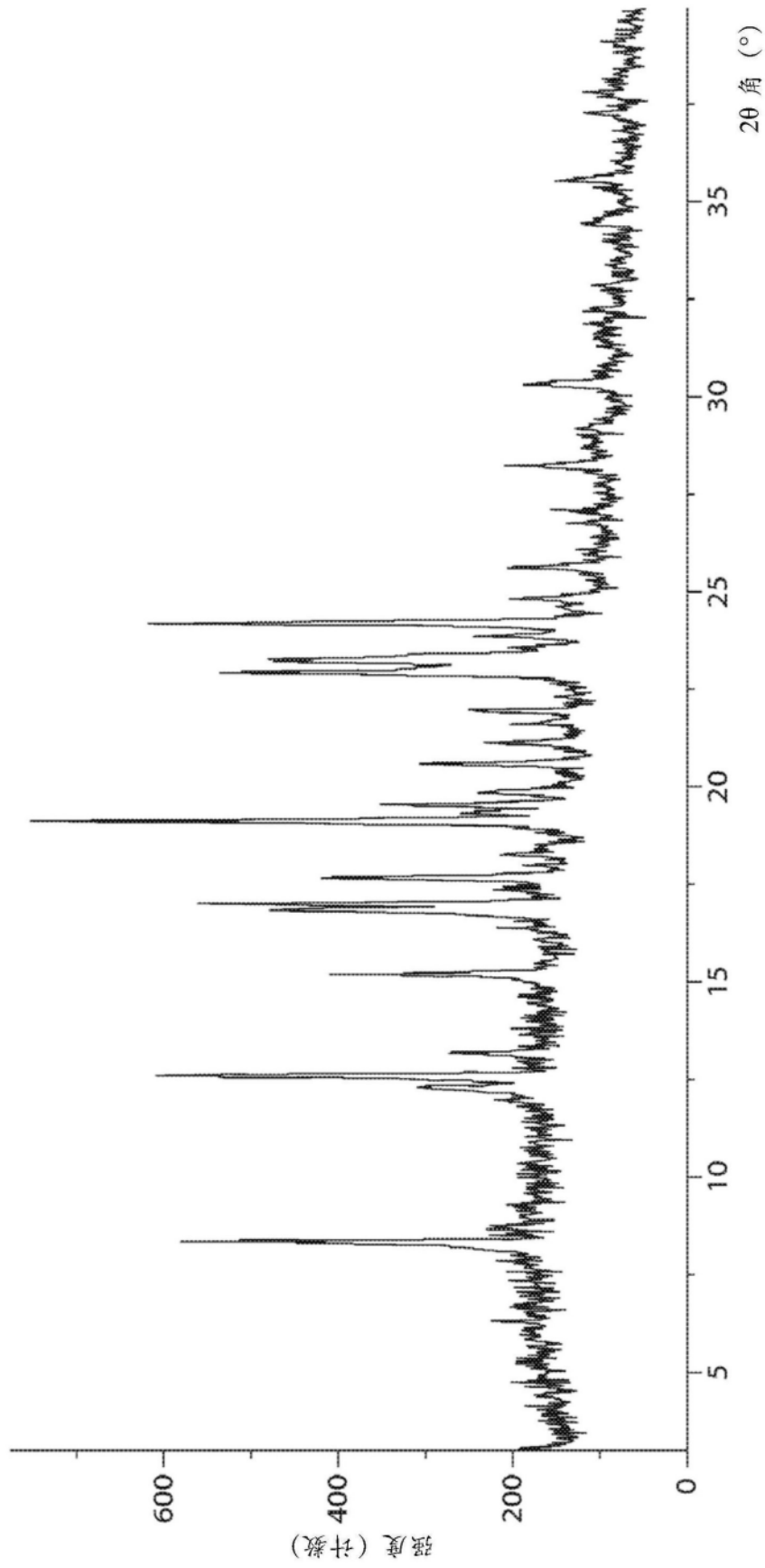
[0705] 虽然出于清楚和便于理解的目的已经相当详细地描述了前述发明,但是这些具体实施方式应视为举例说明性而不是限制性的。本领域技术人员在阅读本文公开内容后将理解的是,在不背离本发明的真正范围的情况下可以做出形式和细节上的各种改变,所述范围将由所附权利要求而不是具体实施方式来限定。

[0706] 本专利和本文所引用的科学文献构成本领域技术人员可获知的知识。除非另有定义,本文所使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。本文引用的授权专利、申请和参考文献通过引用并入本文,如同其各自具体而单独地表明以引用方式并入本文一样。在不一致的情况下,以本公开(包括定义)为准。



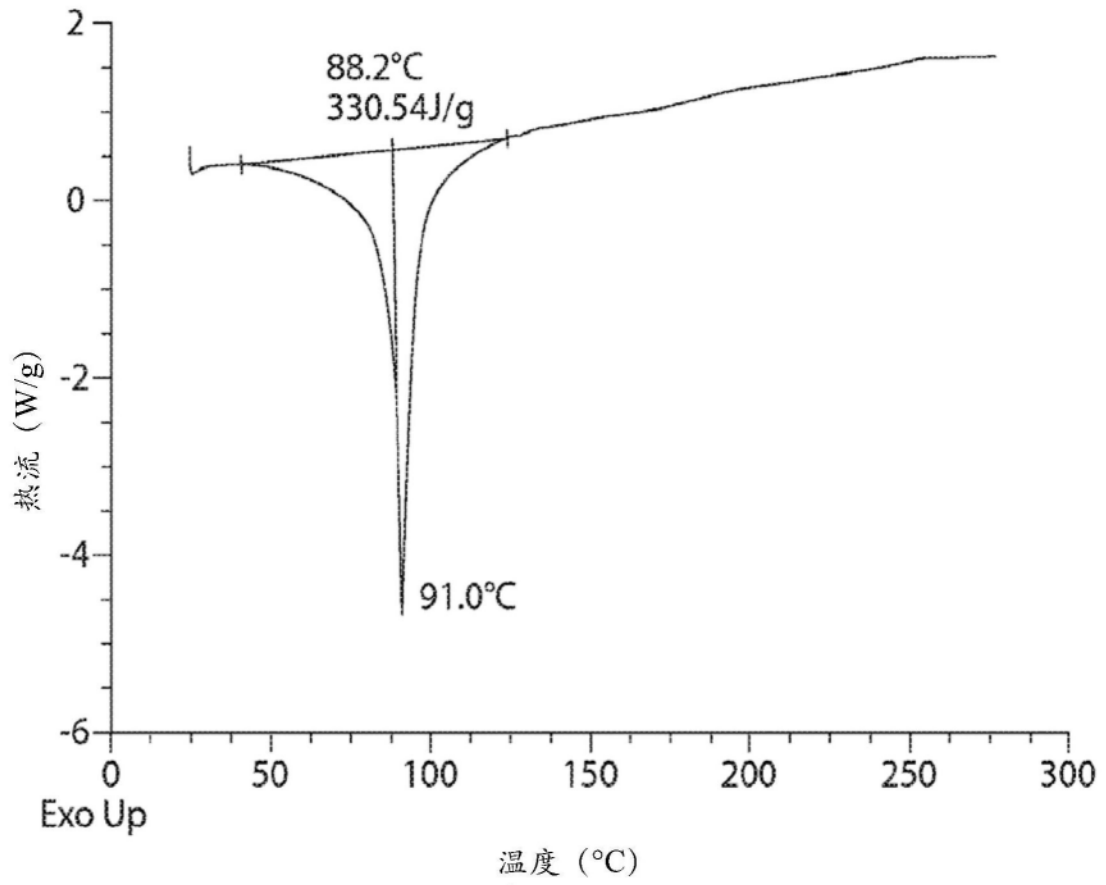
形式 I 的 XRPD 图

图1



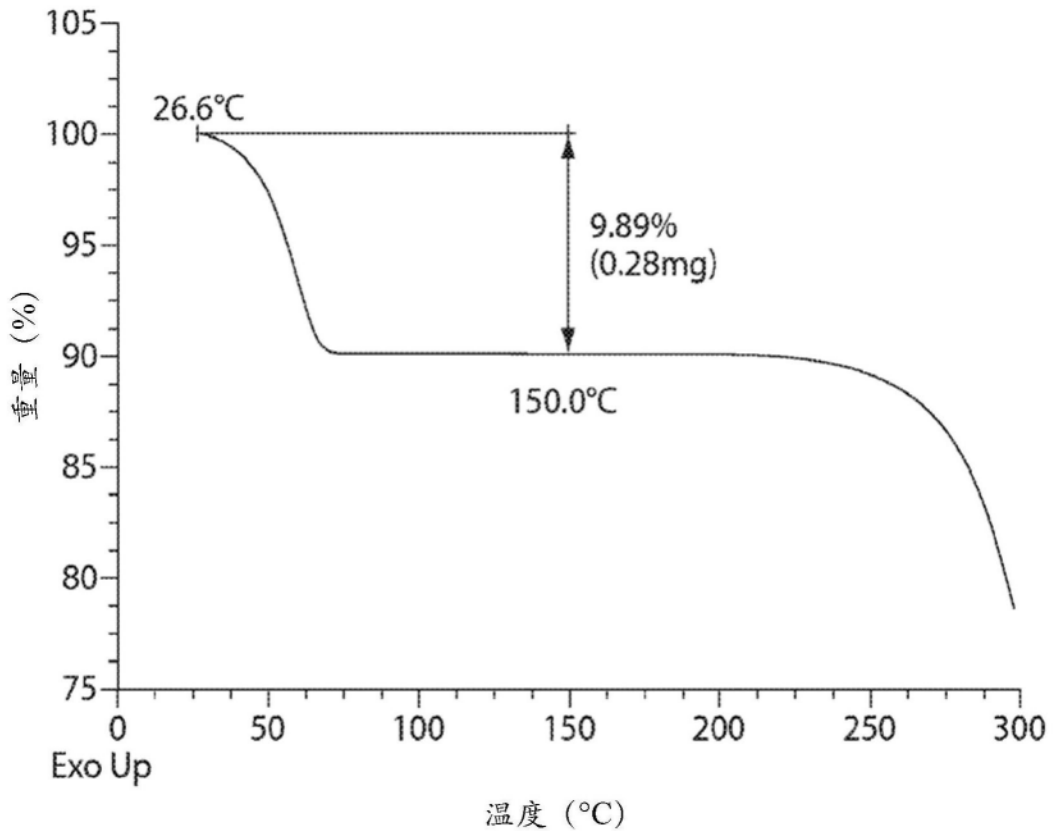
形式 2 的 XRPD 图

图2



形式2的DSC曲线

图3



形式2的TGA曲线

图4

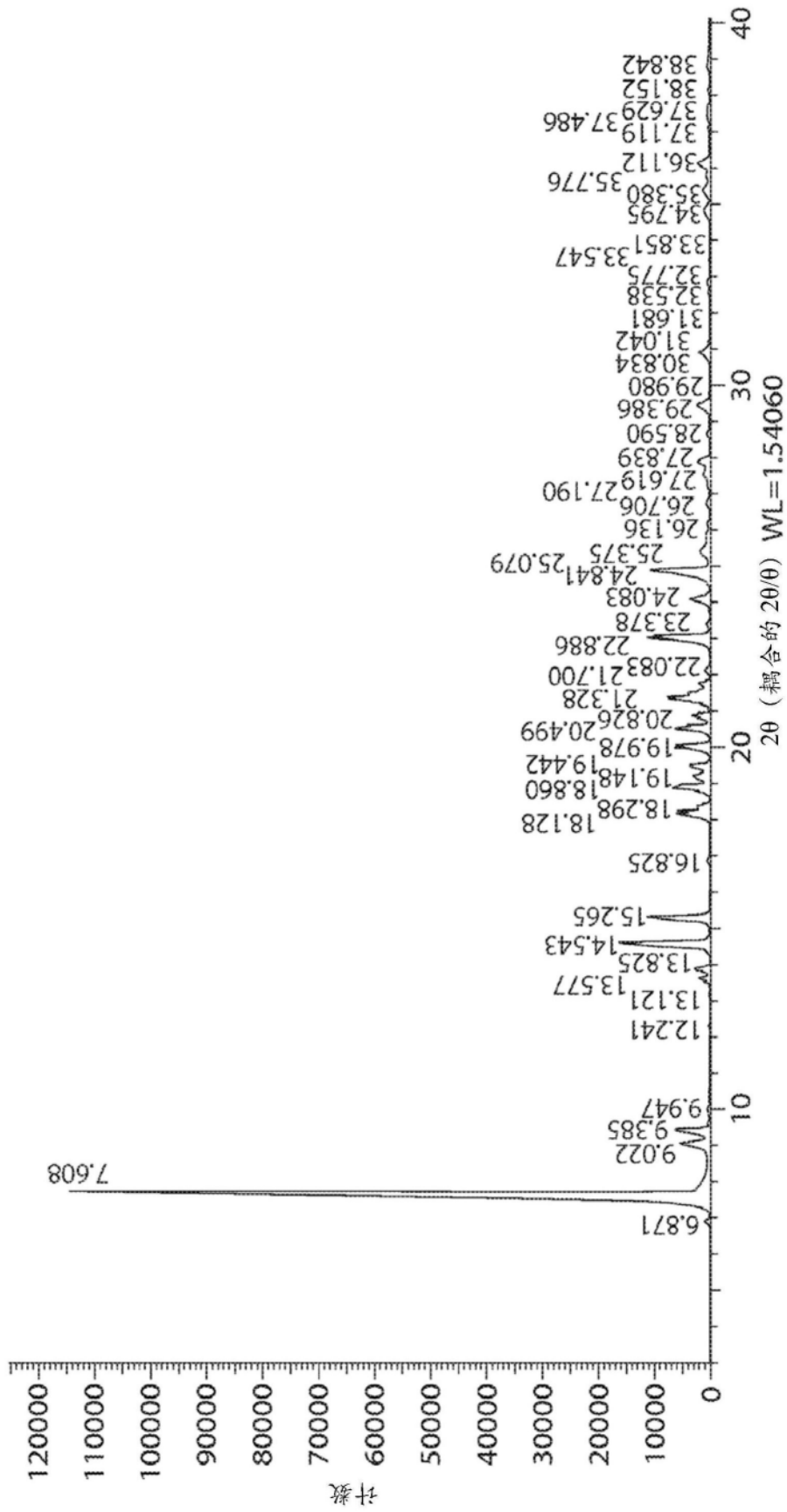
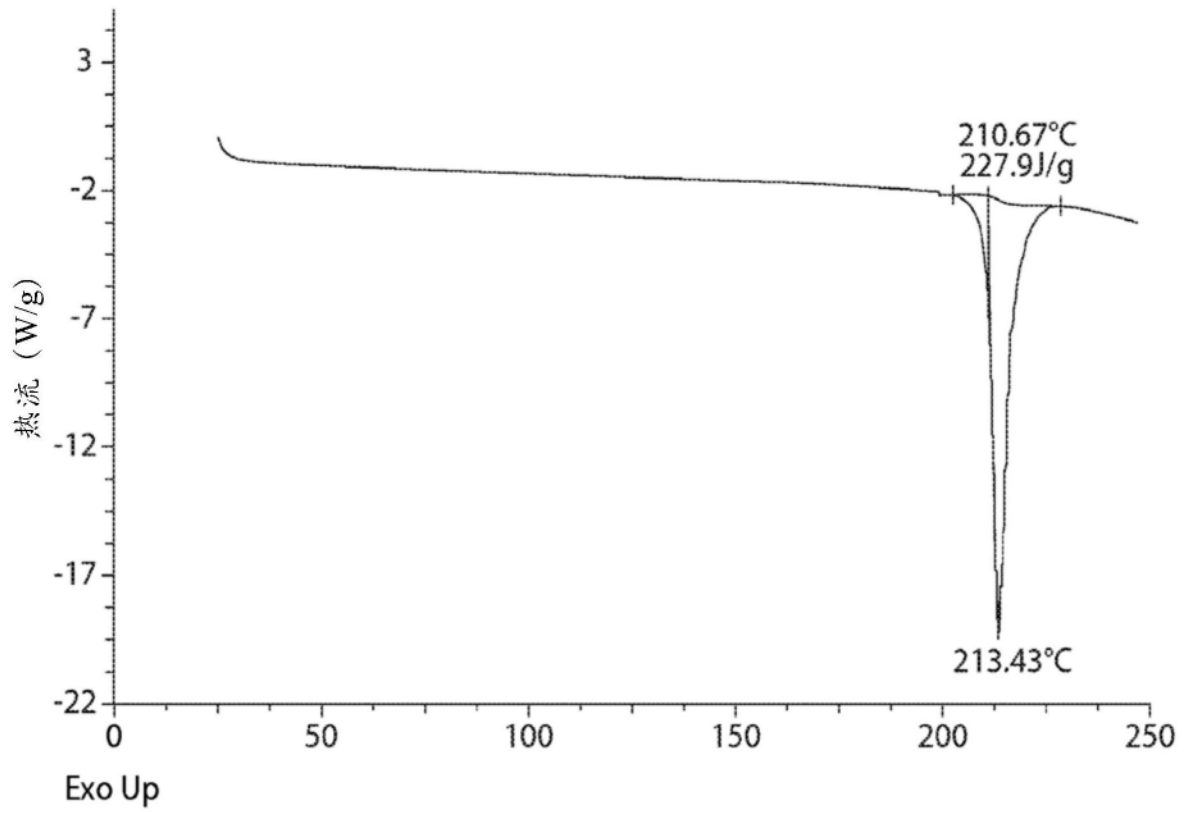
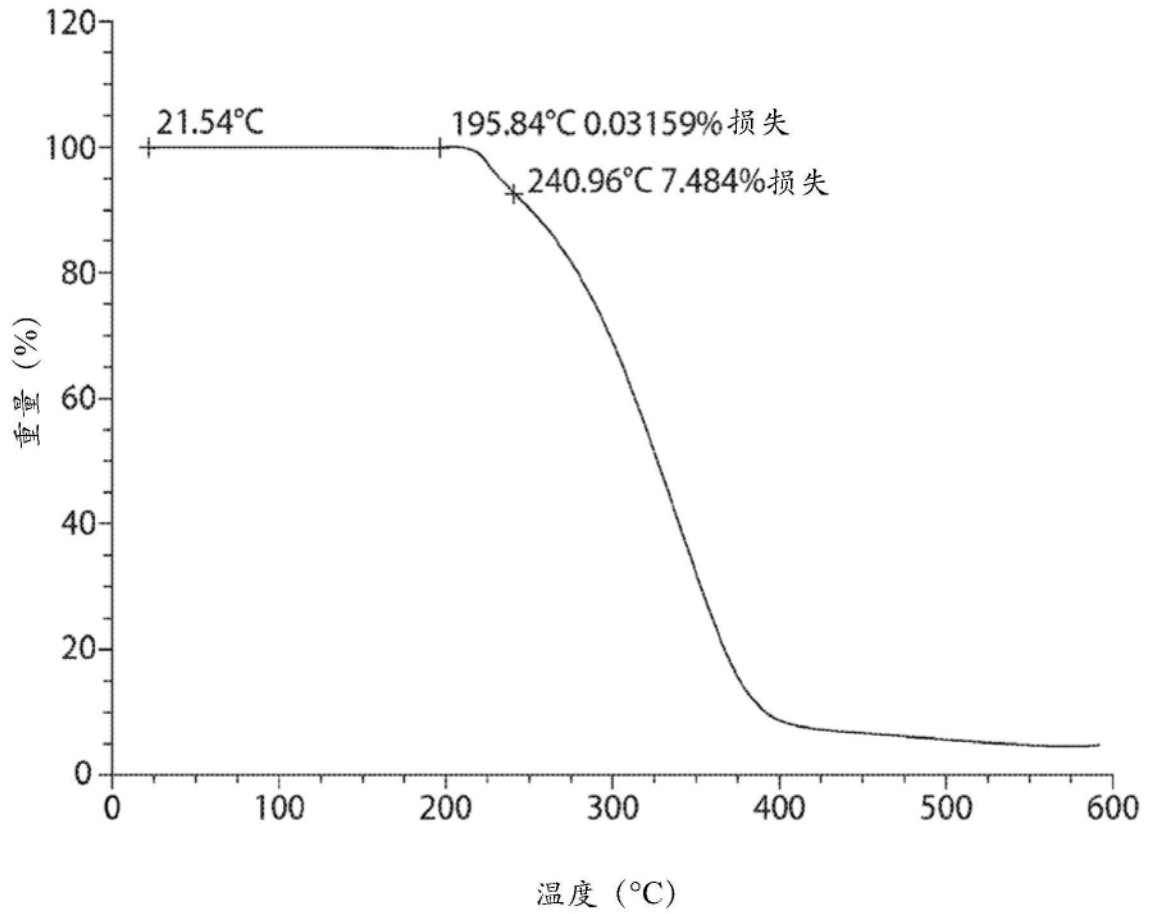


图5



温度 (°C)
形式 3 的 DSC 曲线

图6



形式3的TGA曲线

图7

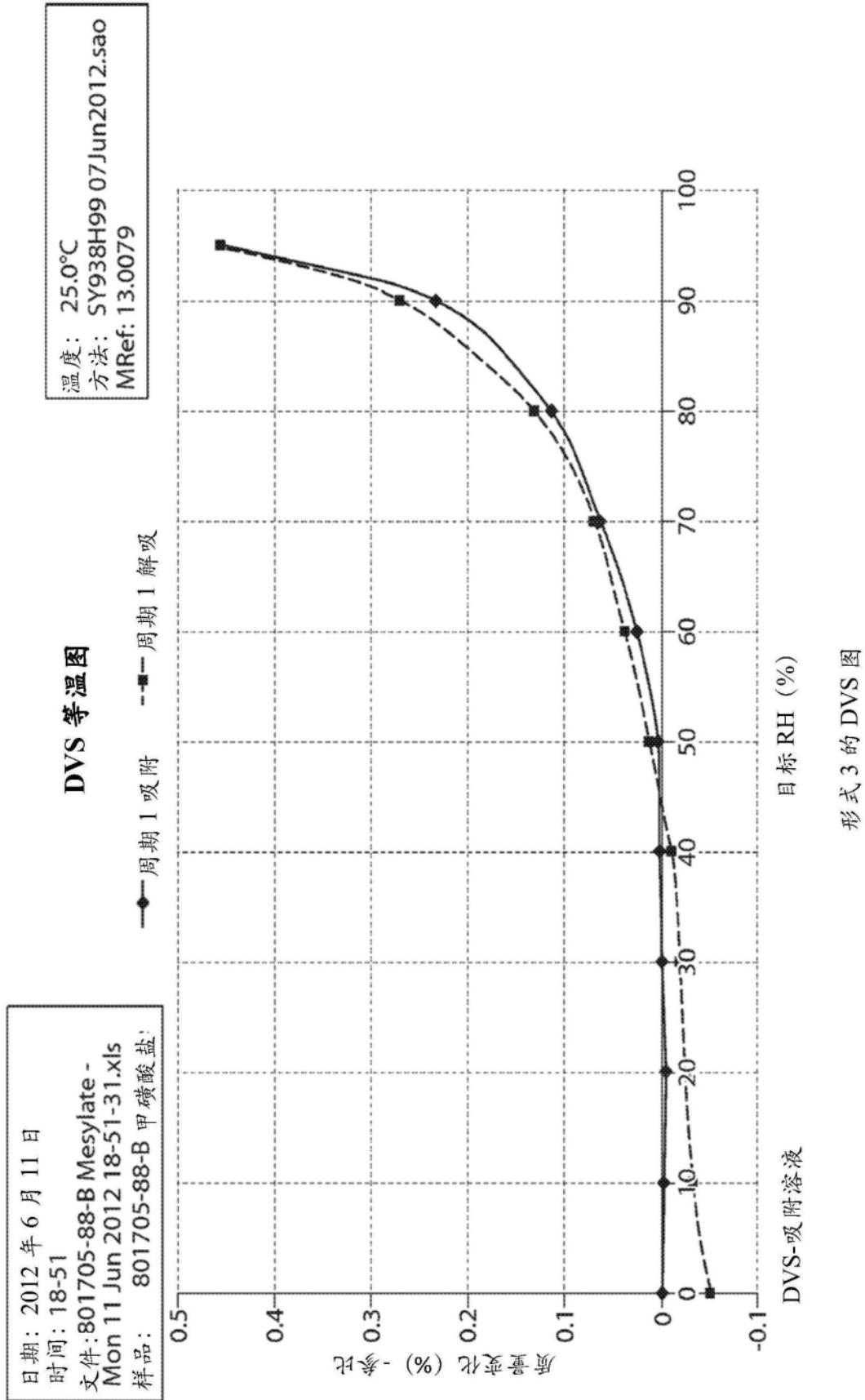
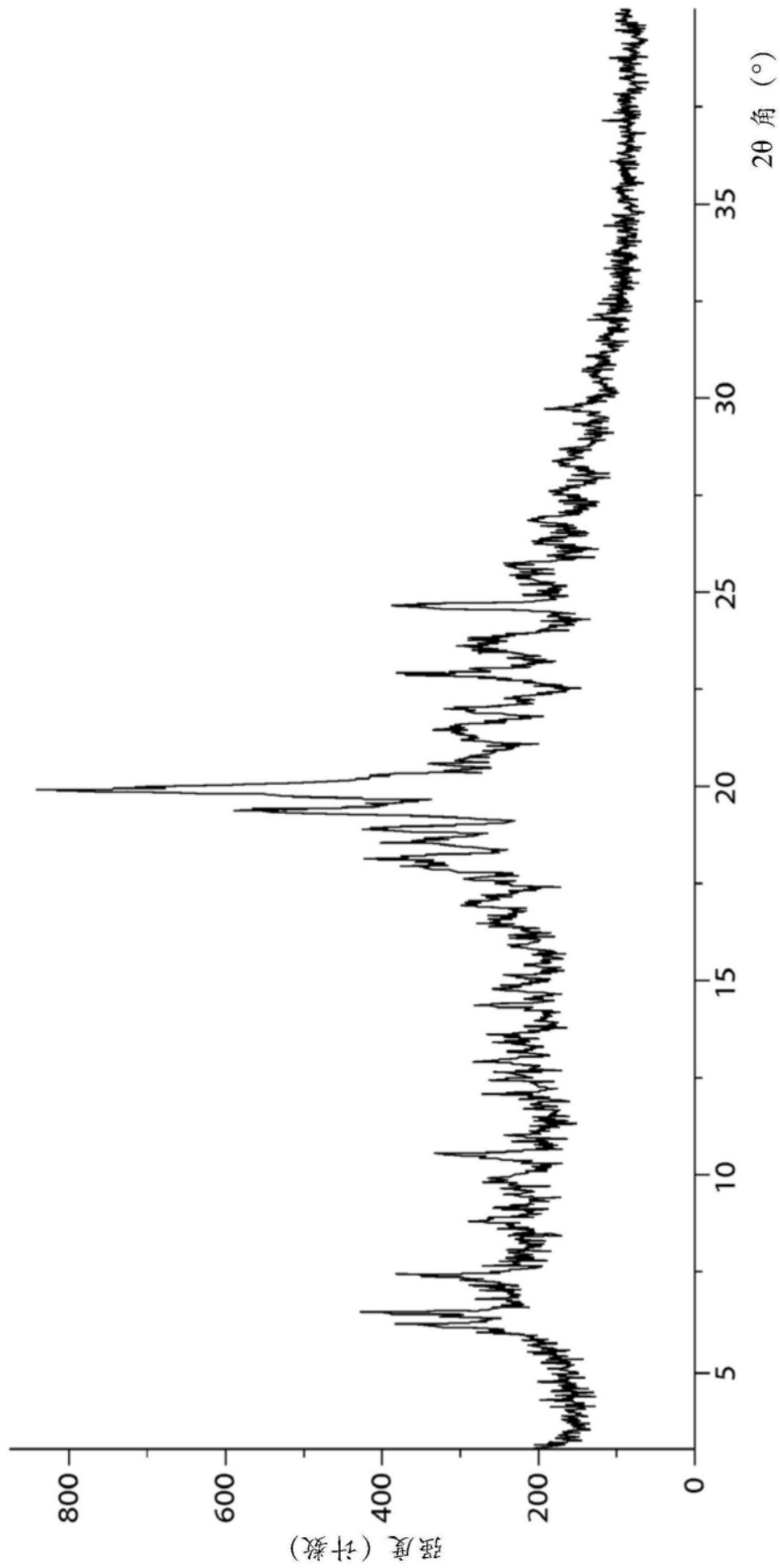
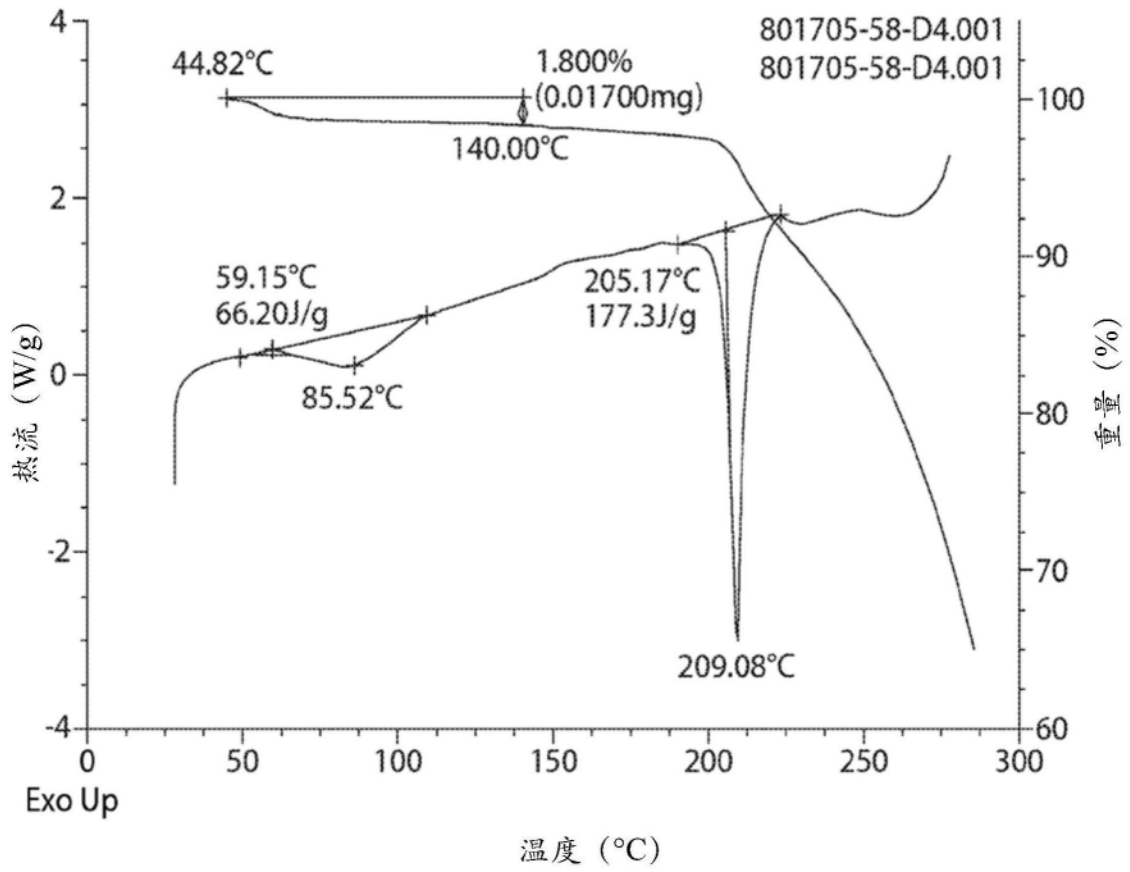


图8



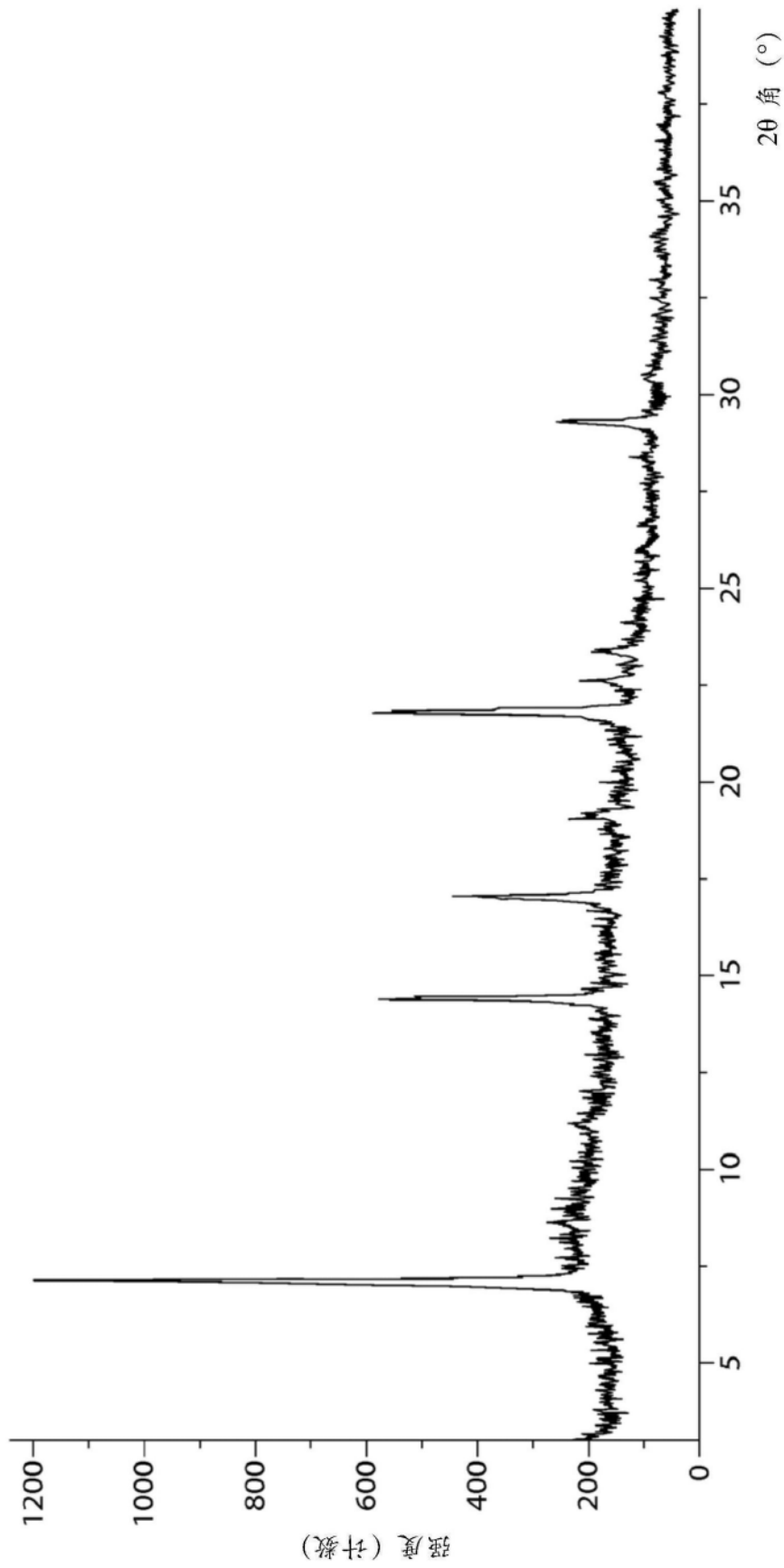
形式4的XRPD图

图9



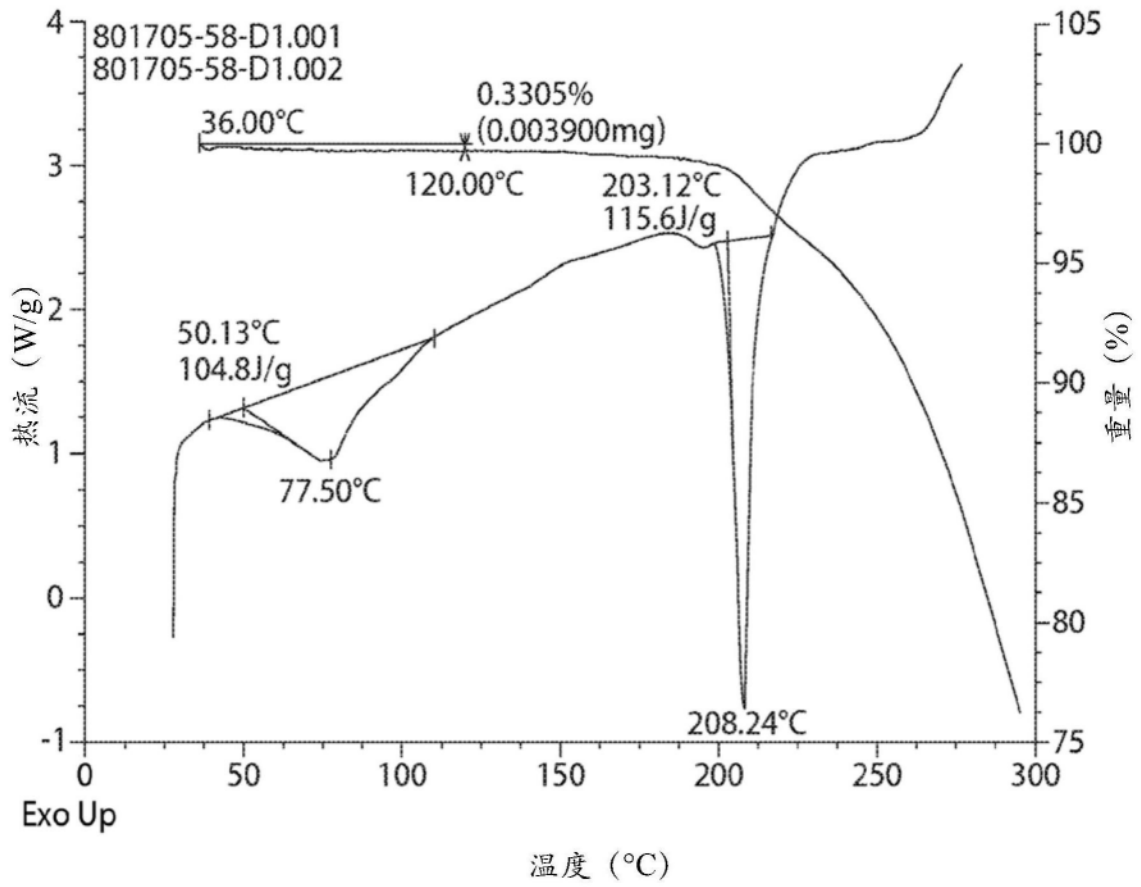
形式4的DSC和TGA曲线

图10



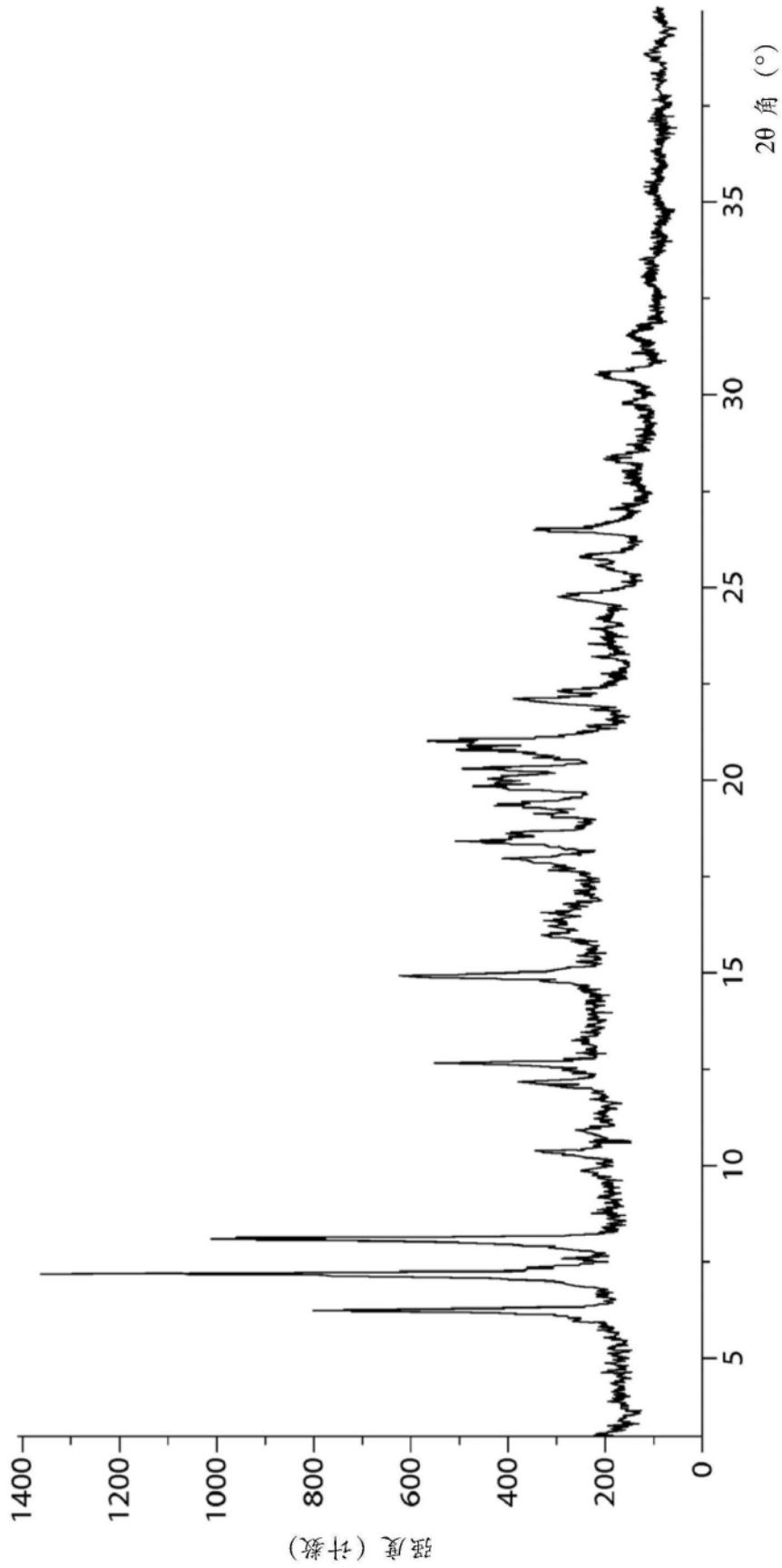
形式5的XRPD图

图11



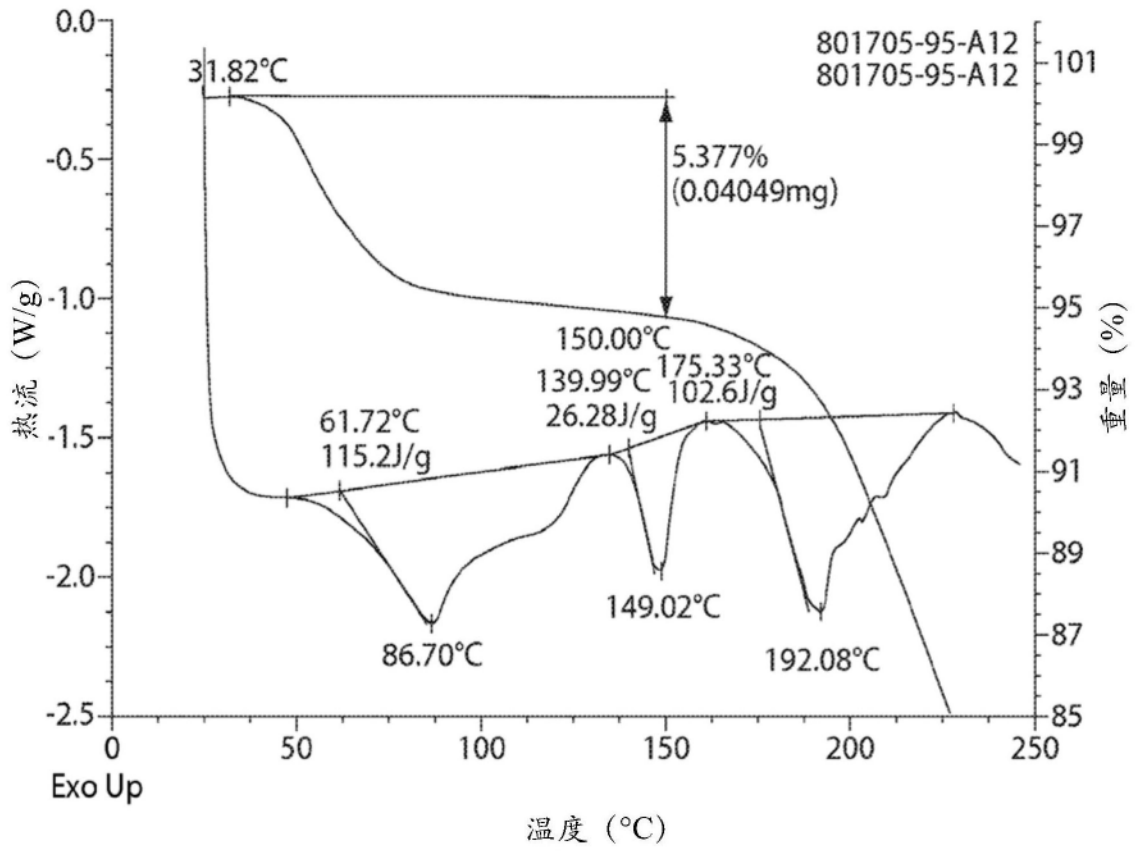
形式5的DSC和TGA曲线

图12



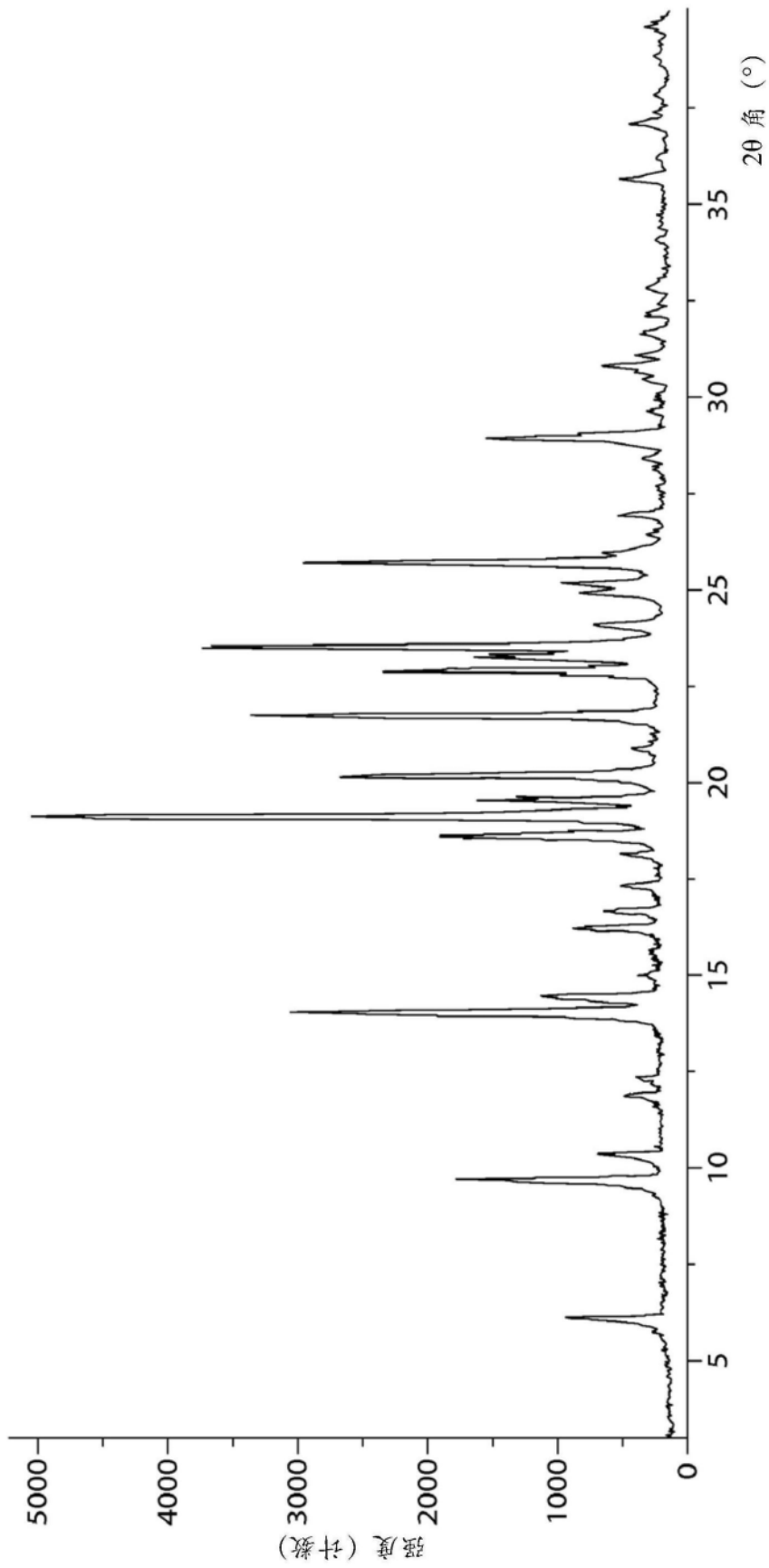
形式6的XRPD图

图13



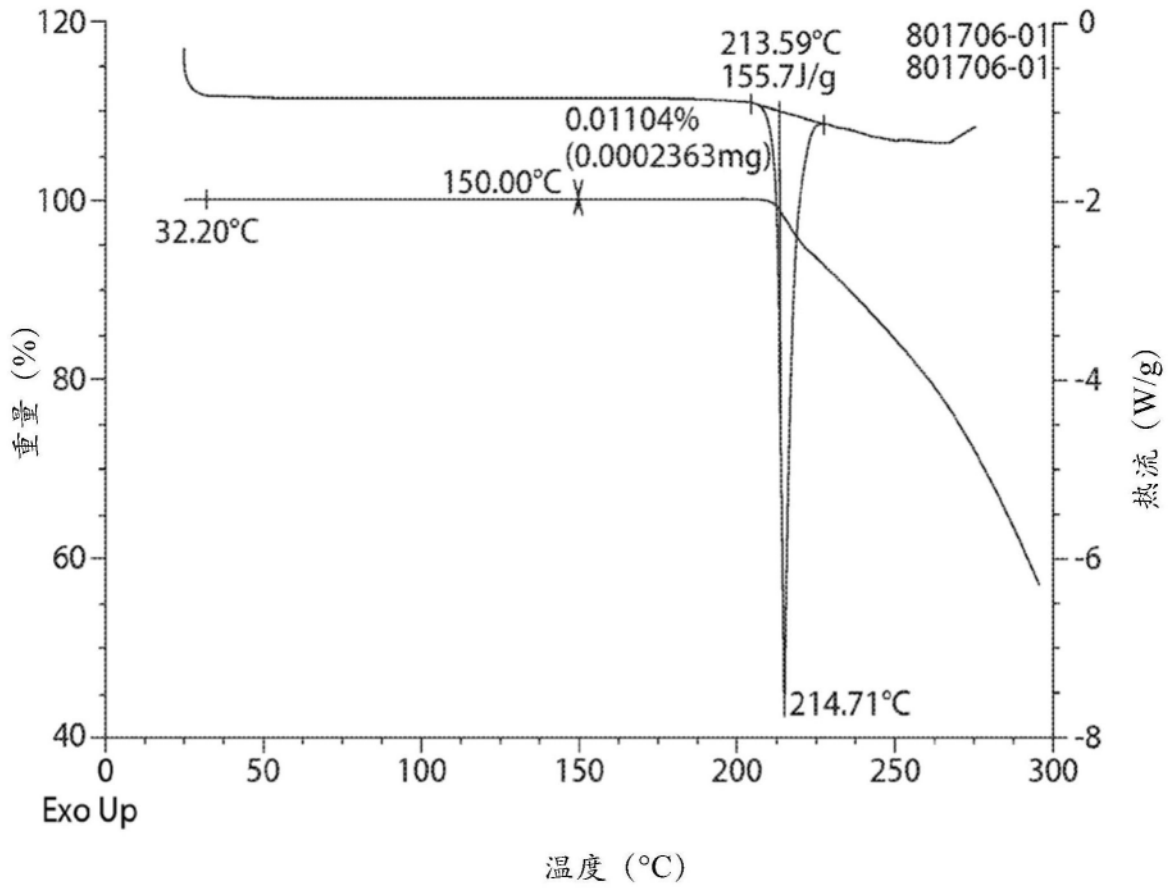
形式6的DSC和TGA曲线

图14



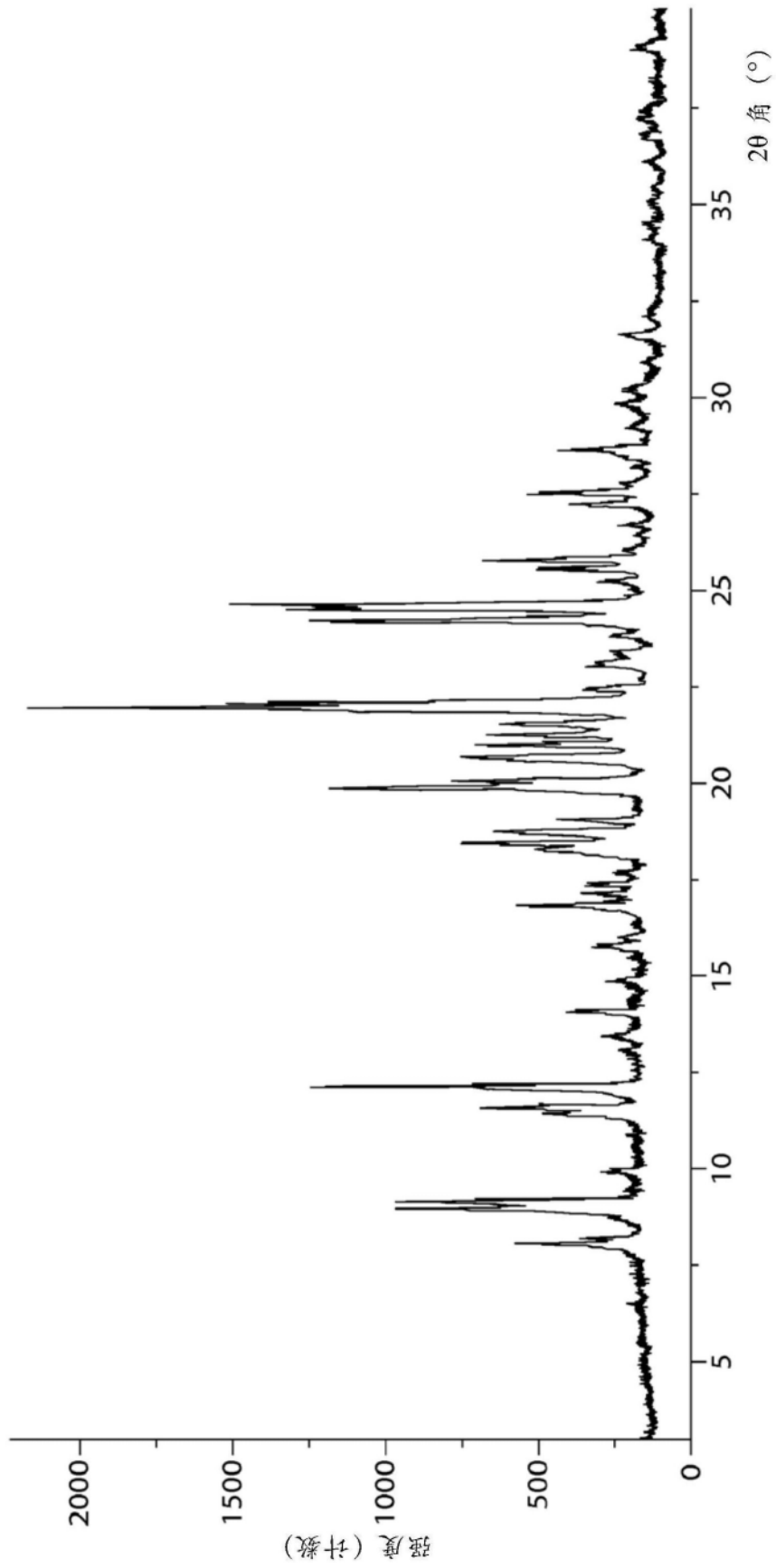
形式7的XRPD图

图15



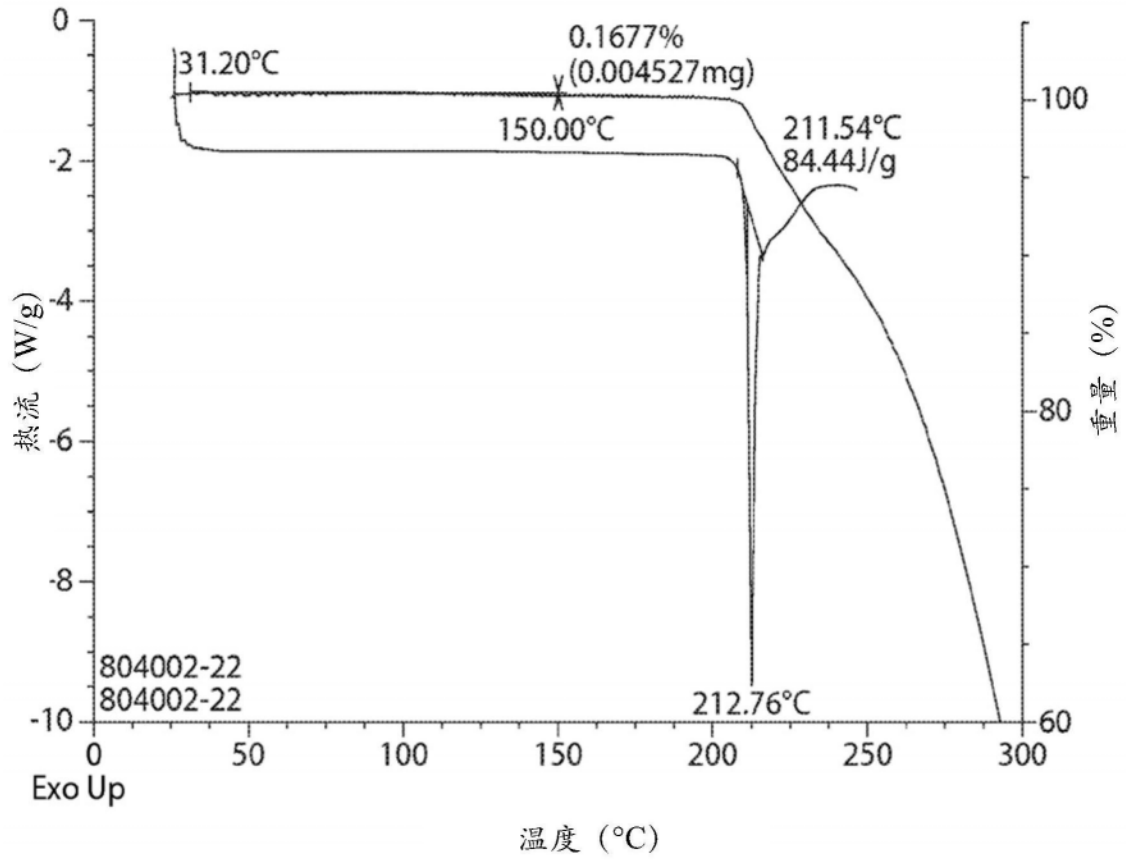
形式7的DSC和TGA曲线

图16



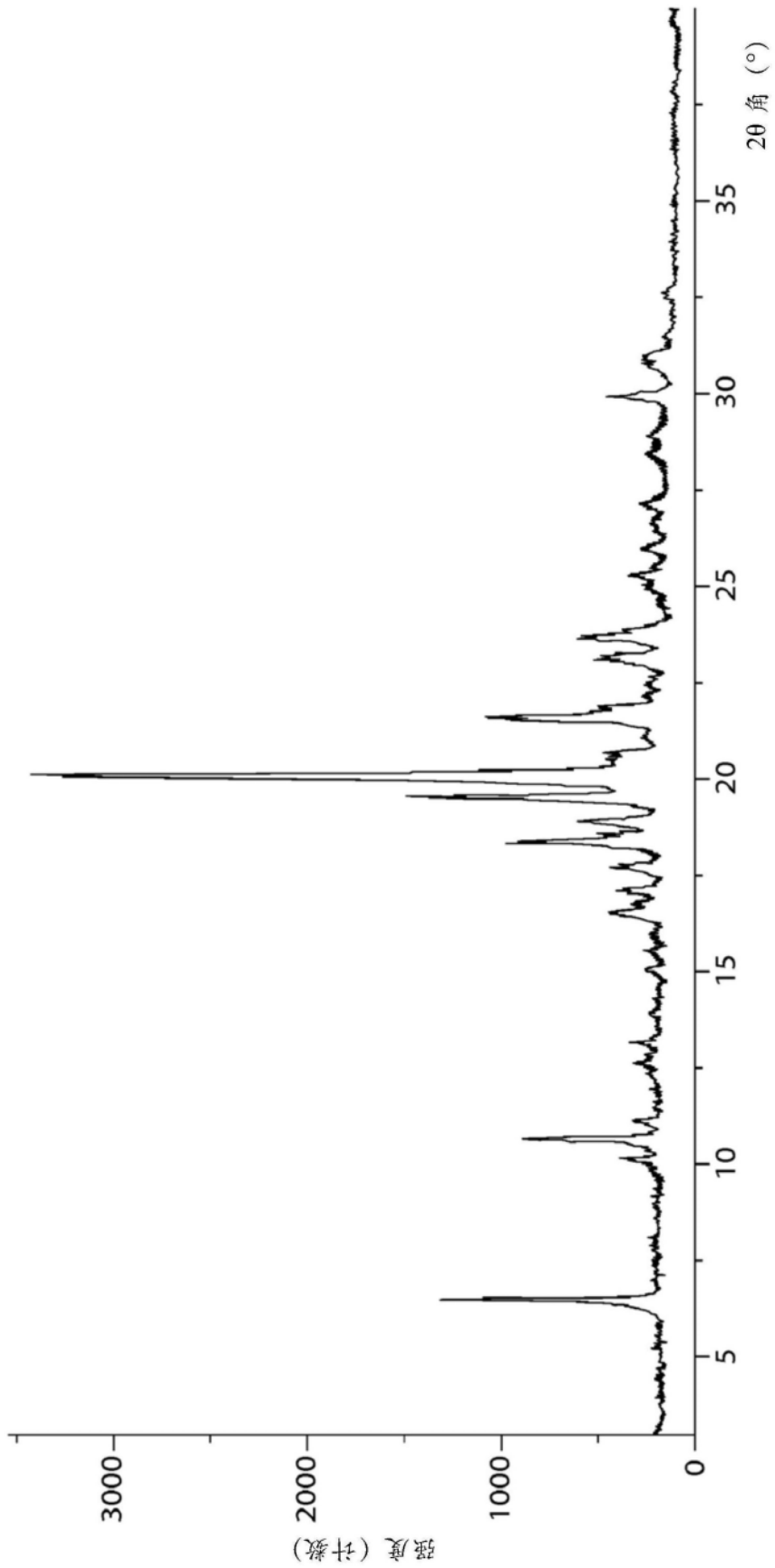
形式 8 的 XRPD 图

图17



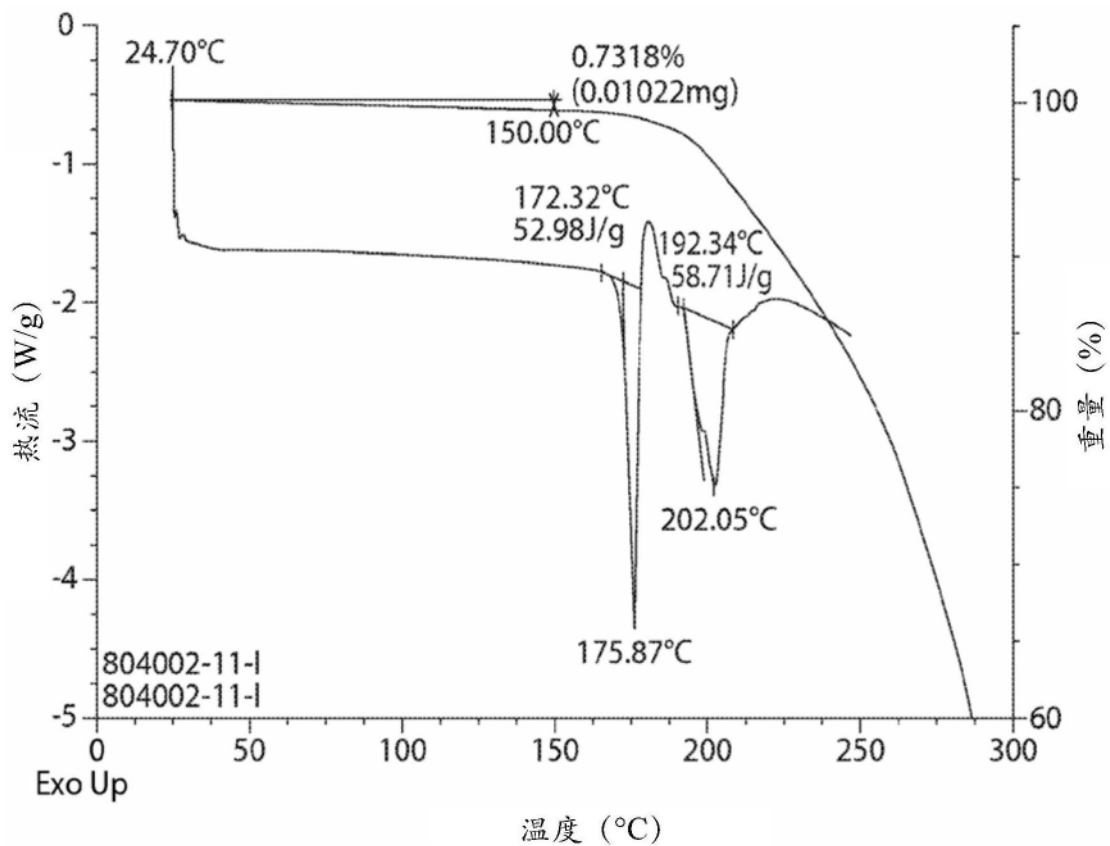
形式 8 的 DSC 和 TGA 曲线

图18



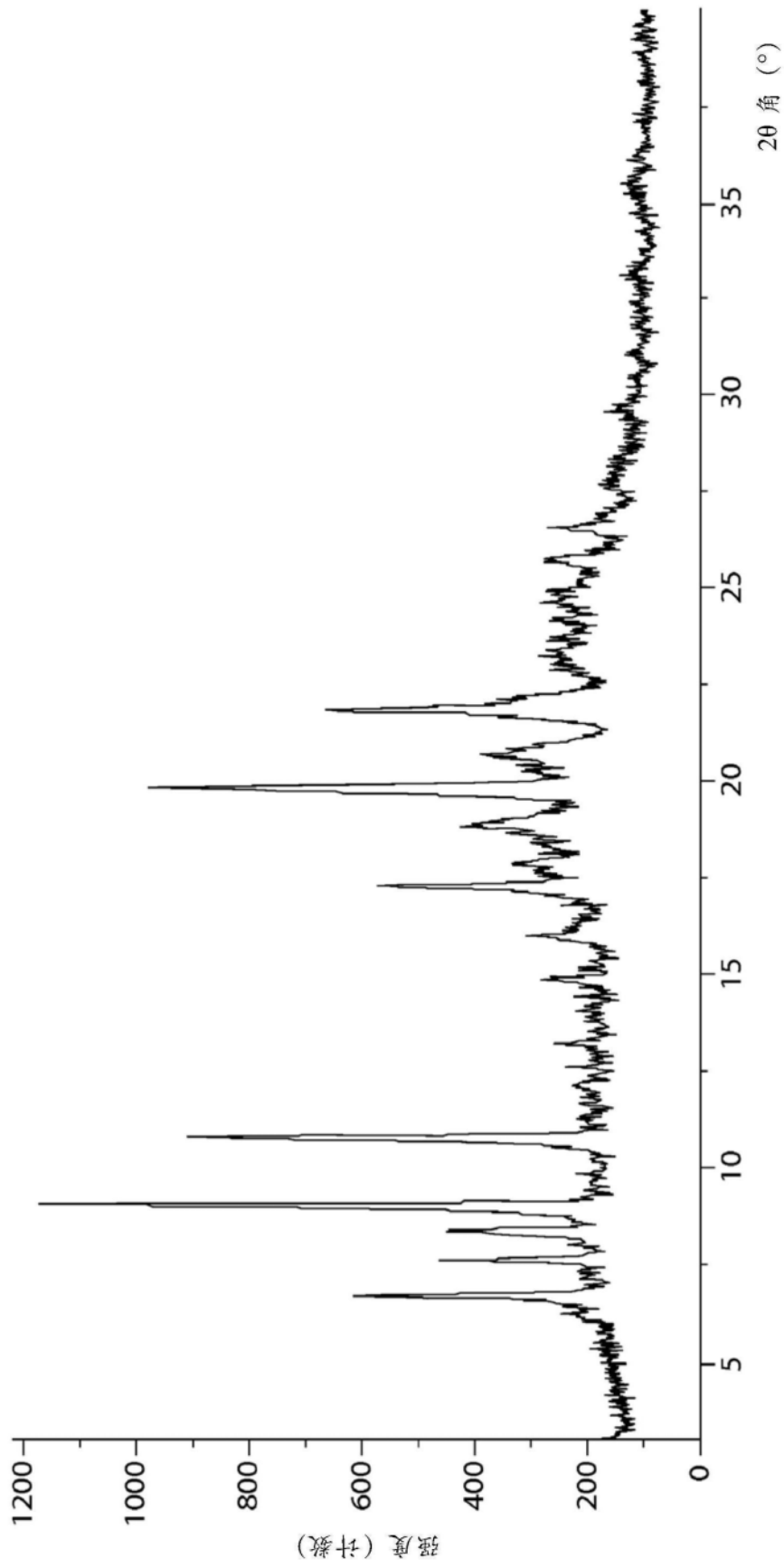
形式9的XRPD图

图19



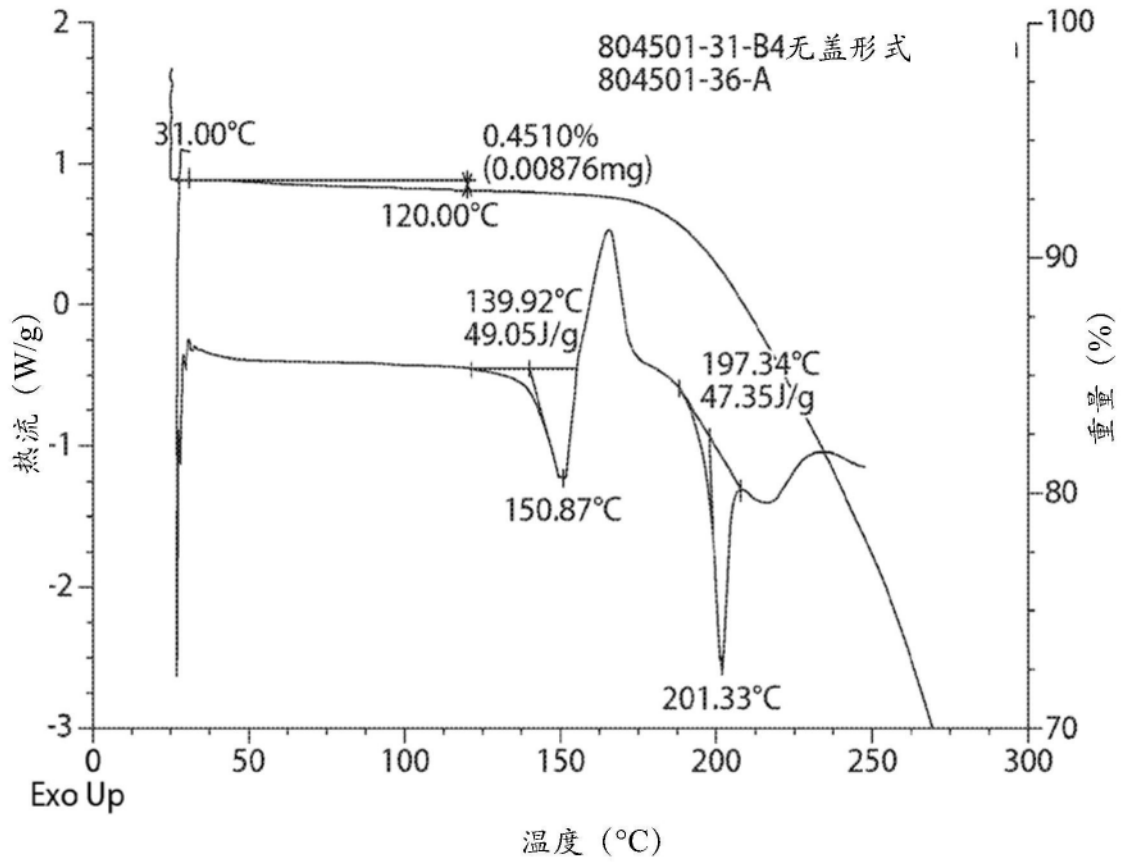
形式9的DSC和TGA曲线

图20



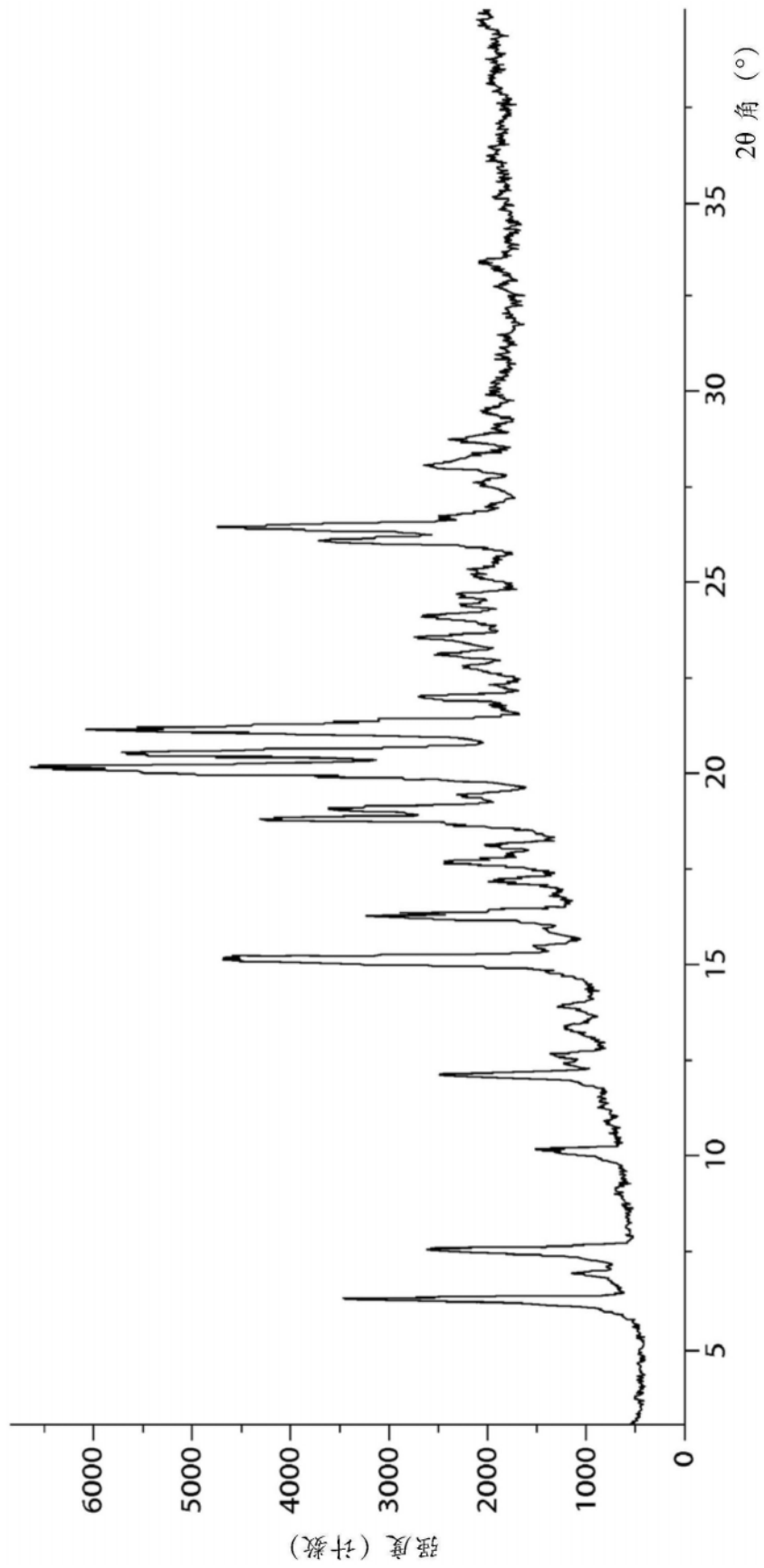
形式10的XRPD图

图21



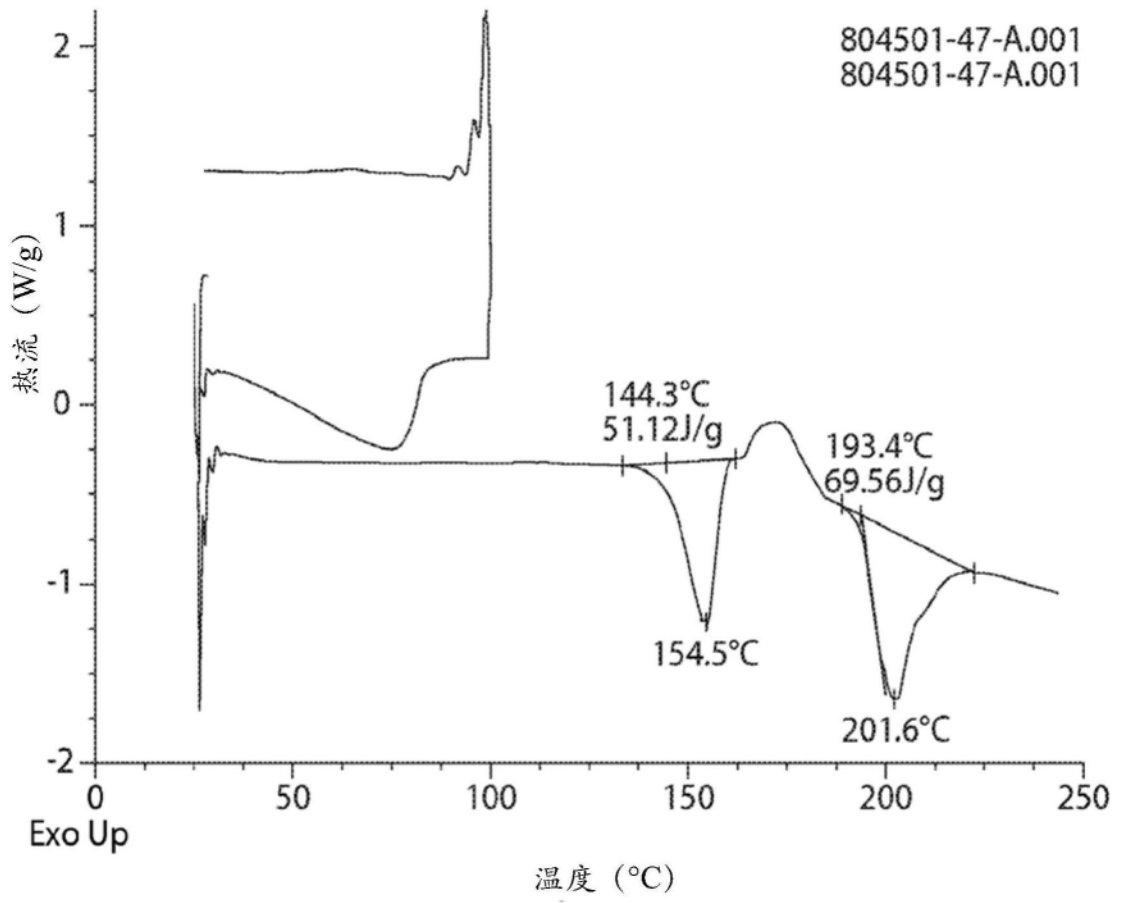
形式 10 的 DSC 和 TGA 曲线

图22



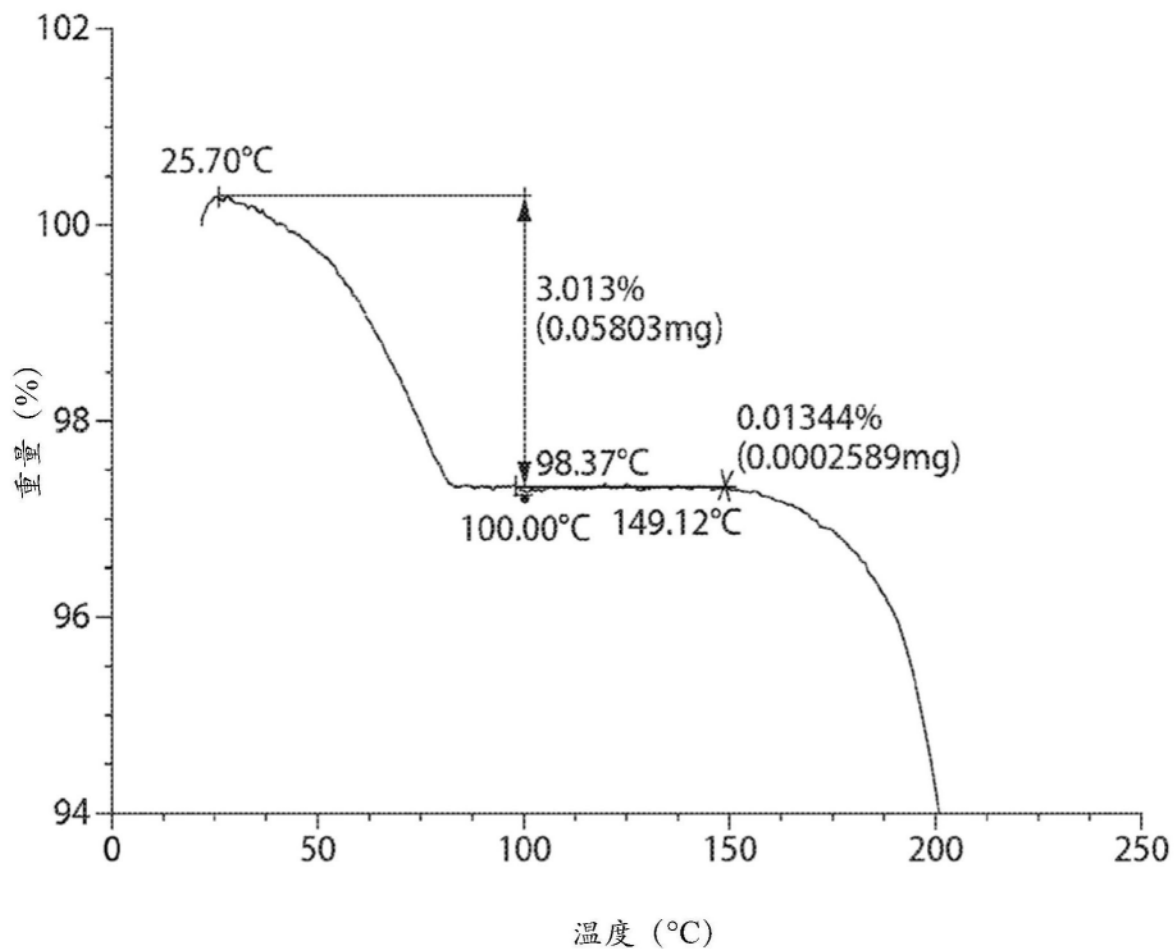
形式 11 的 XRPD 图

图23



形式 11 的 DSC 和 TGA 曲线

图24



形式 11 的 TGA 曲线

图25

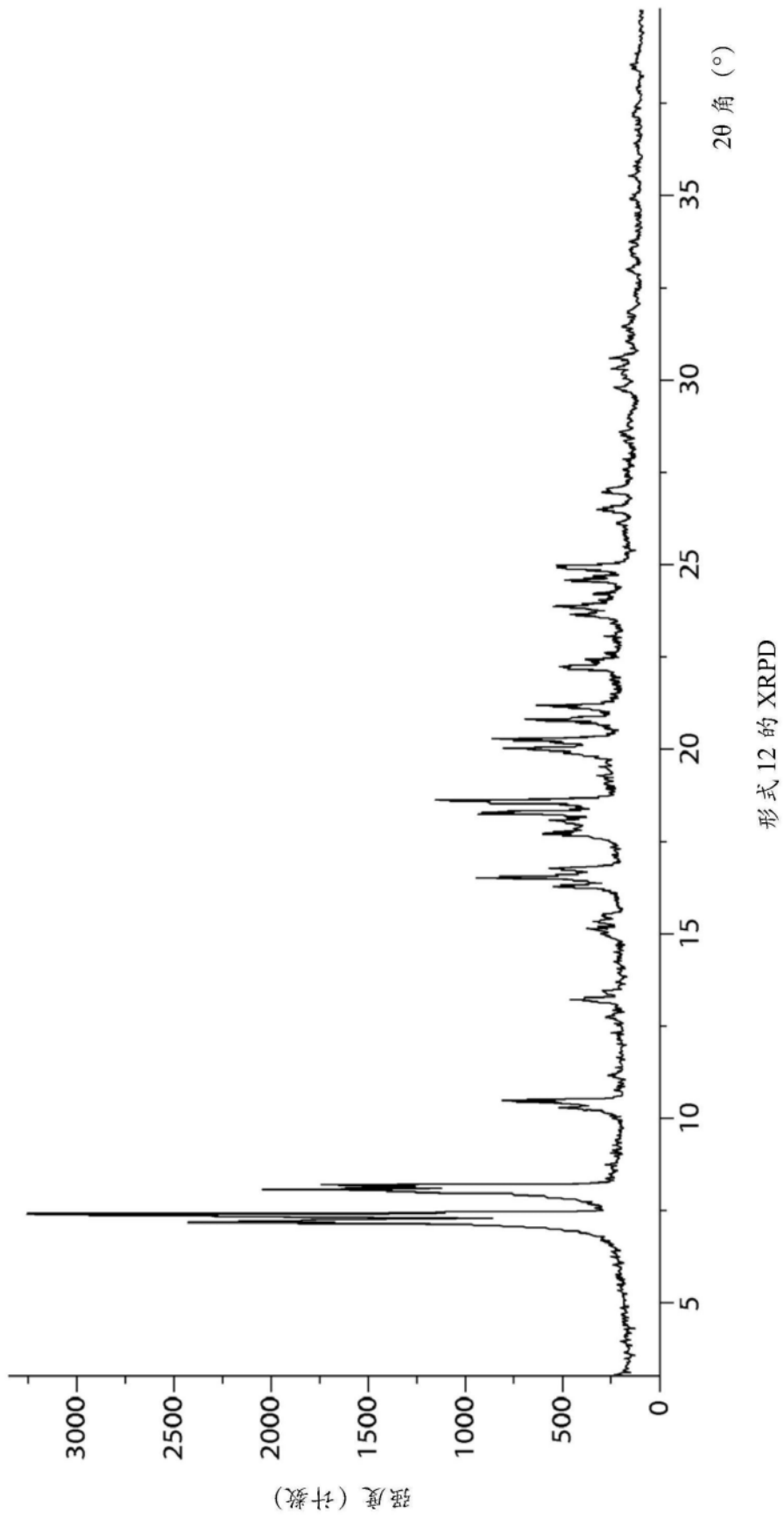
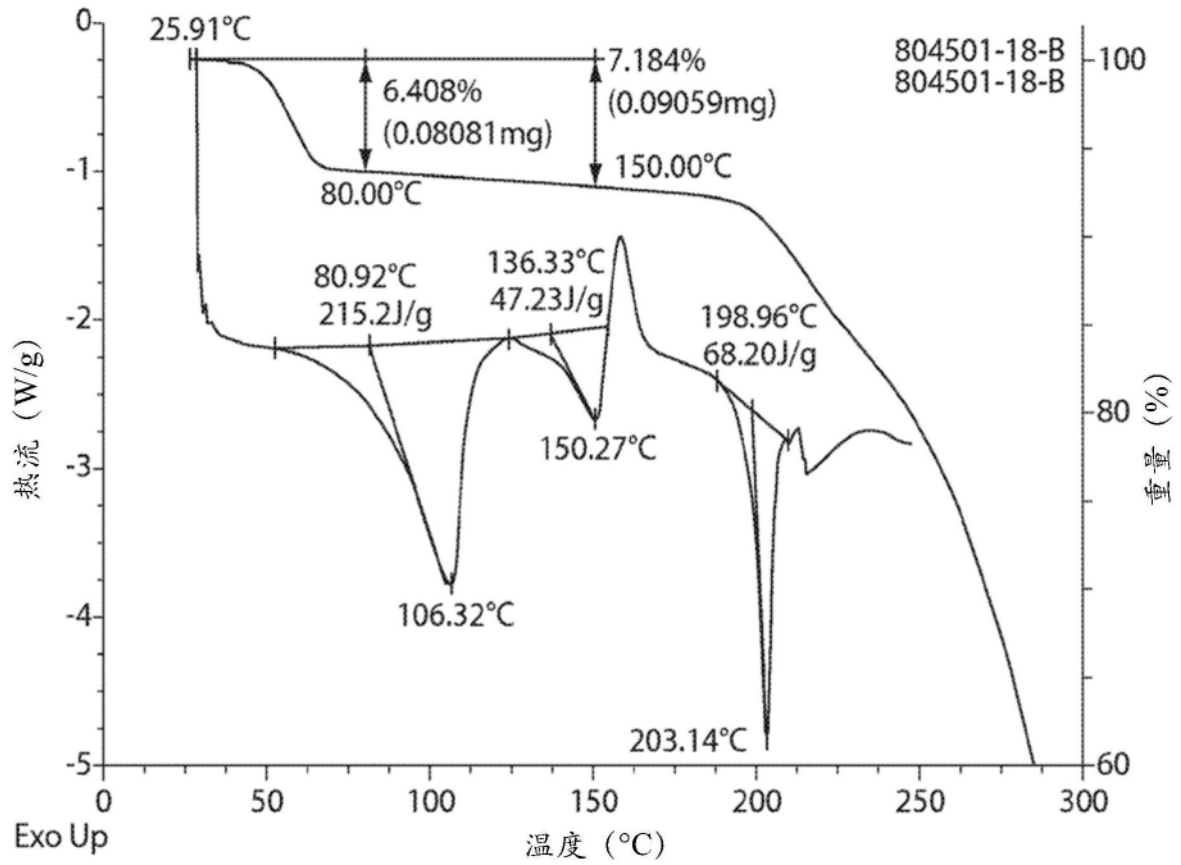


图26



形式 12 的 DSC 和 TGA 曲线

图27

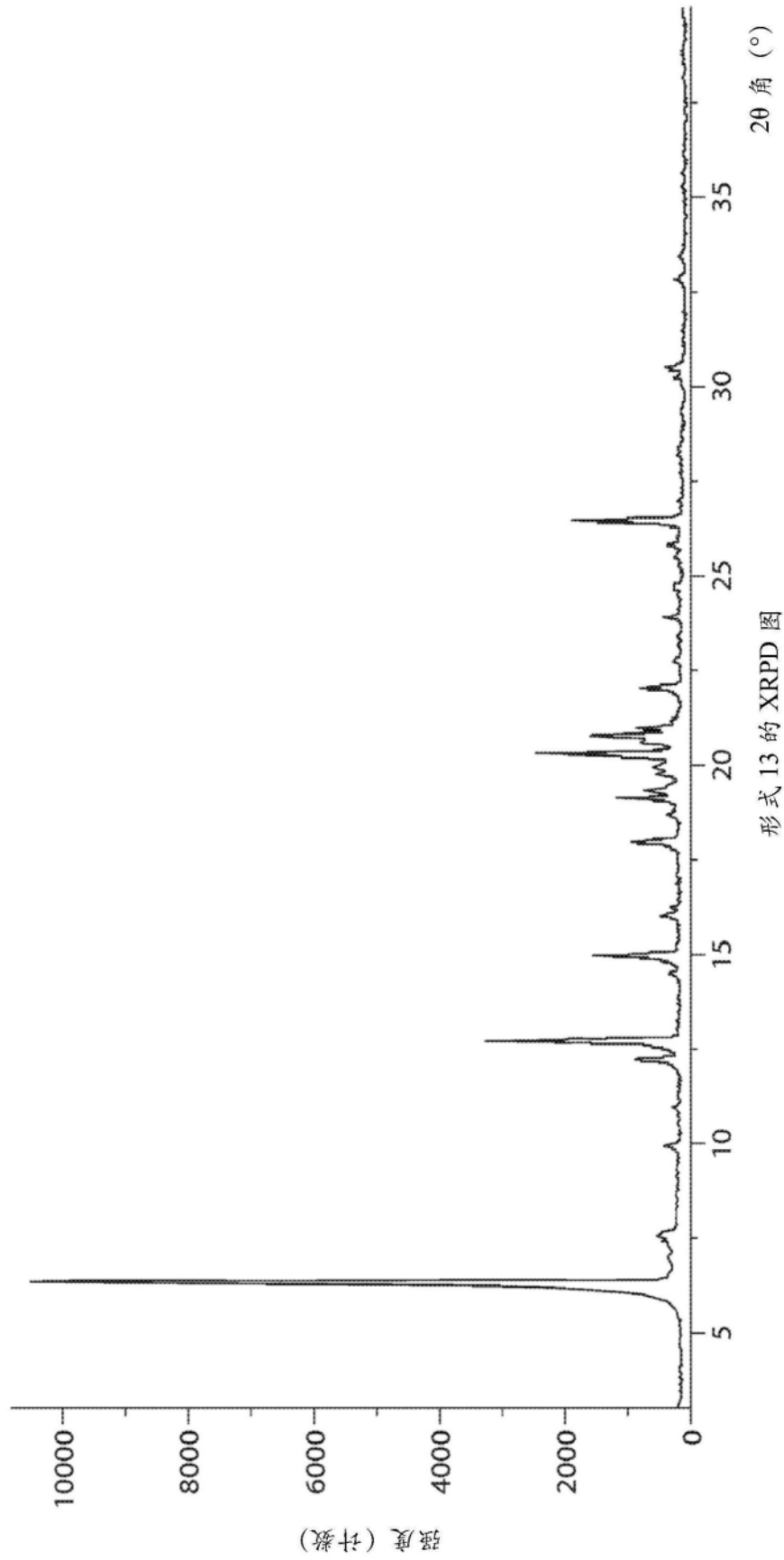
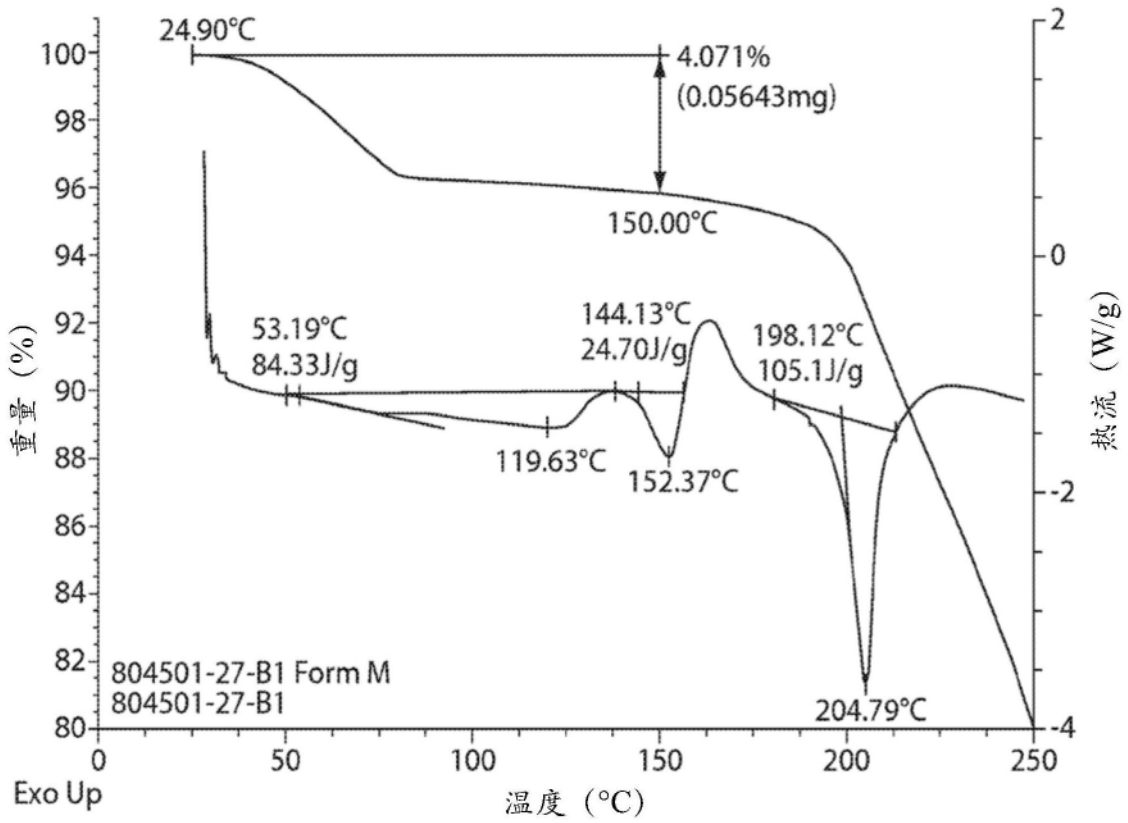


图28



形式 13 的 DSC 和 TGA 曲线

图29

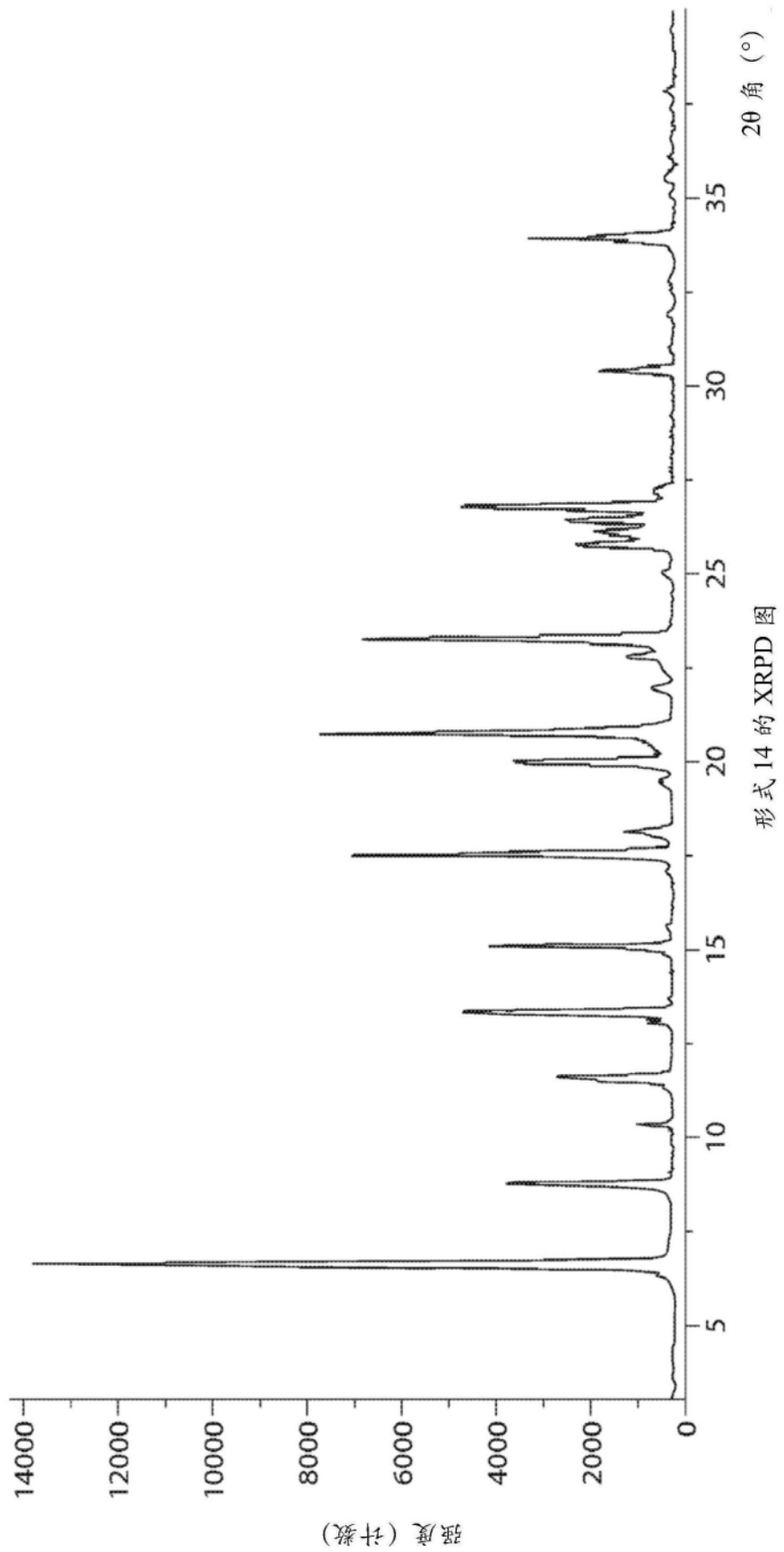
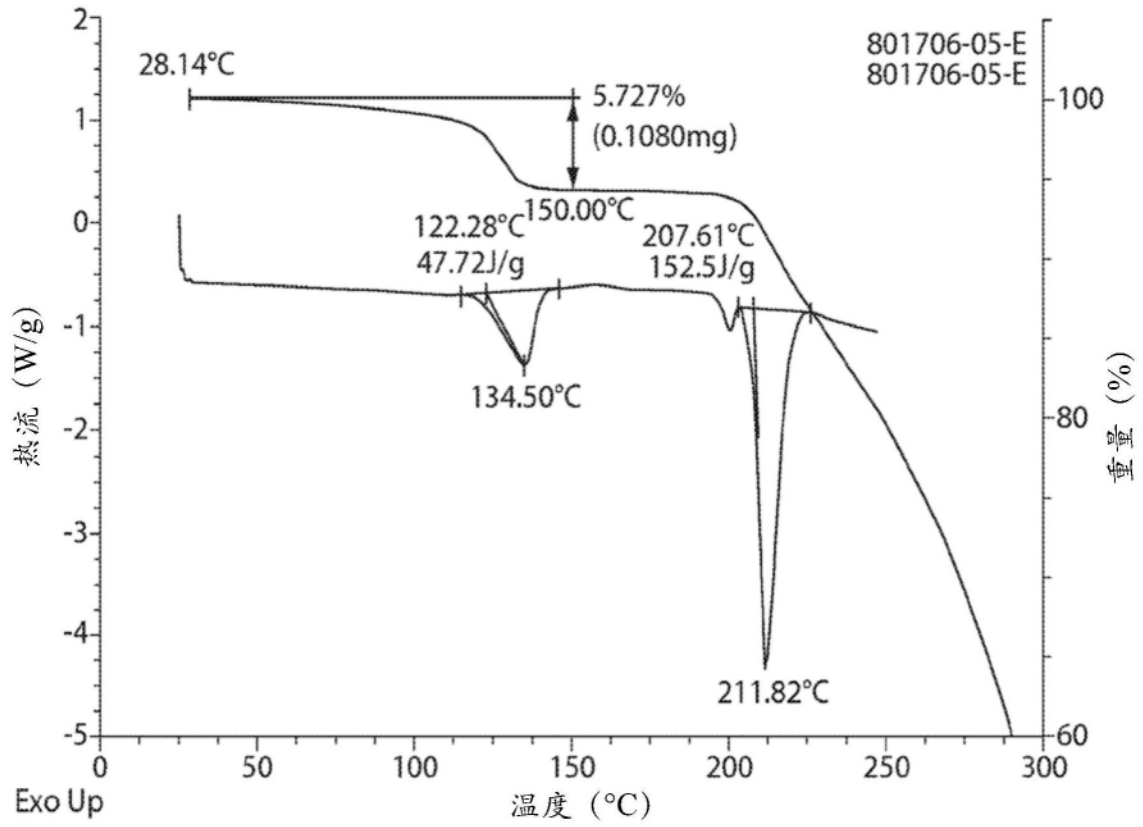


图30



形式 14 的 DSC 和 TGA 曲线

图31

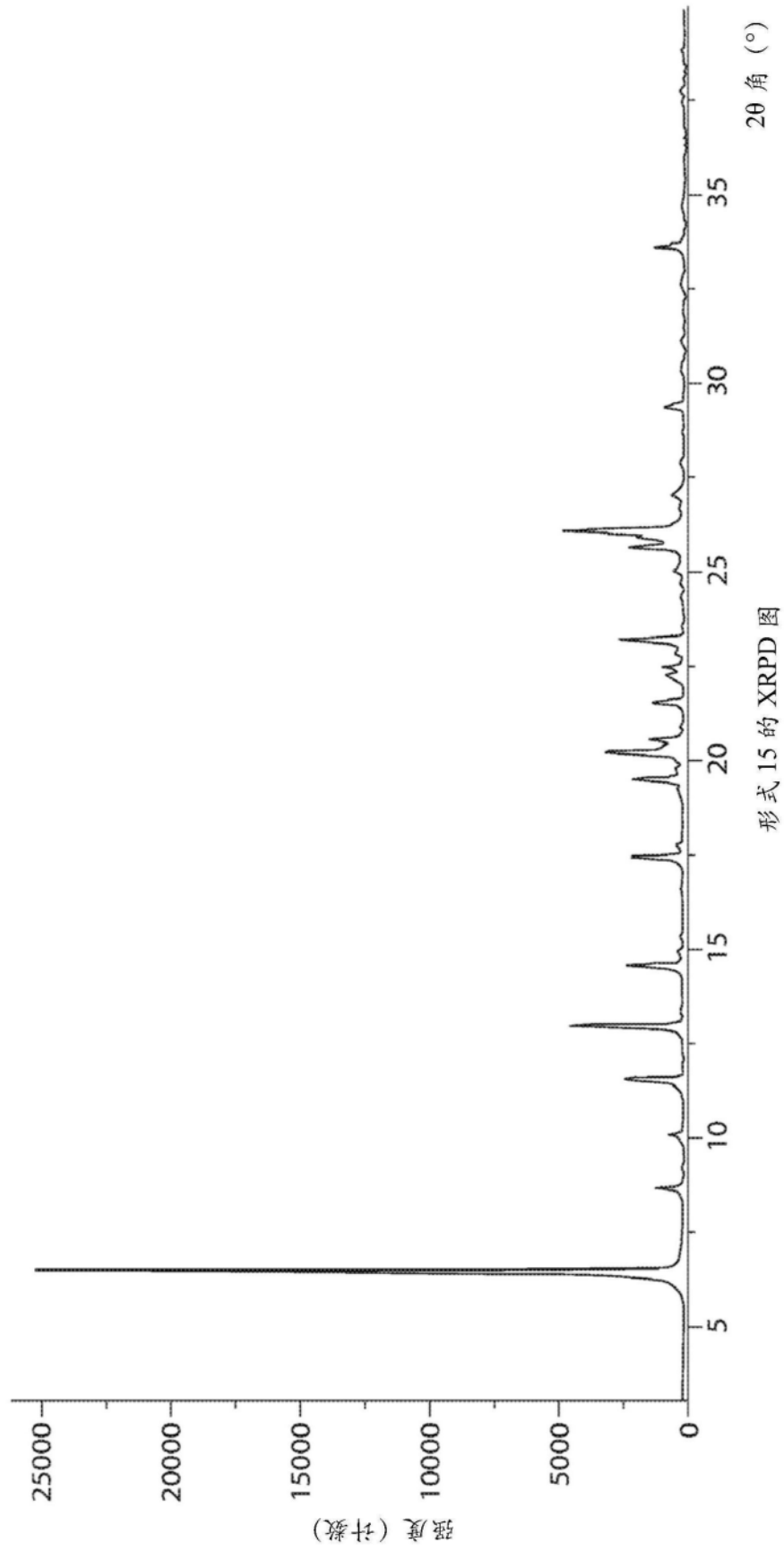
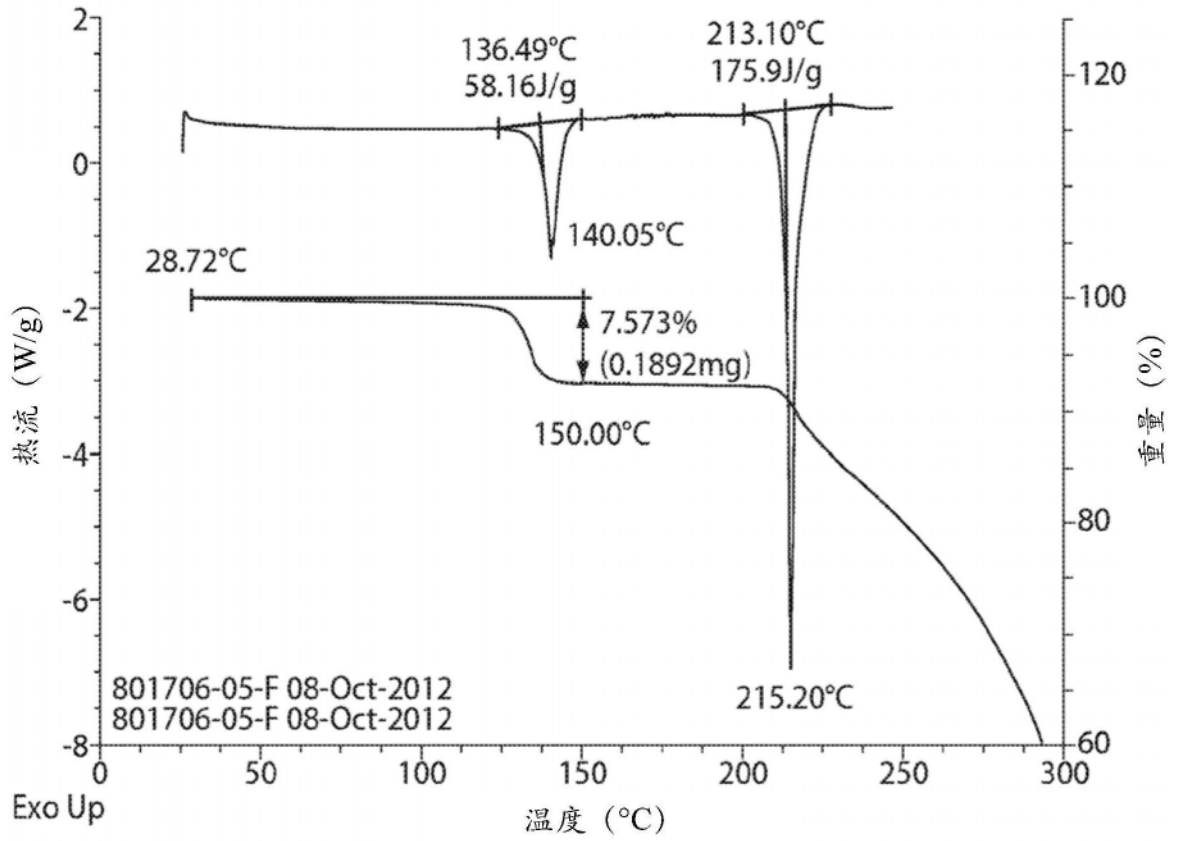


图32



形式 15 的 DSC 和 TGA 曲线

图33

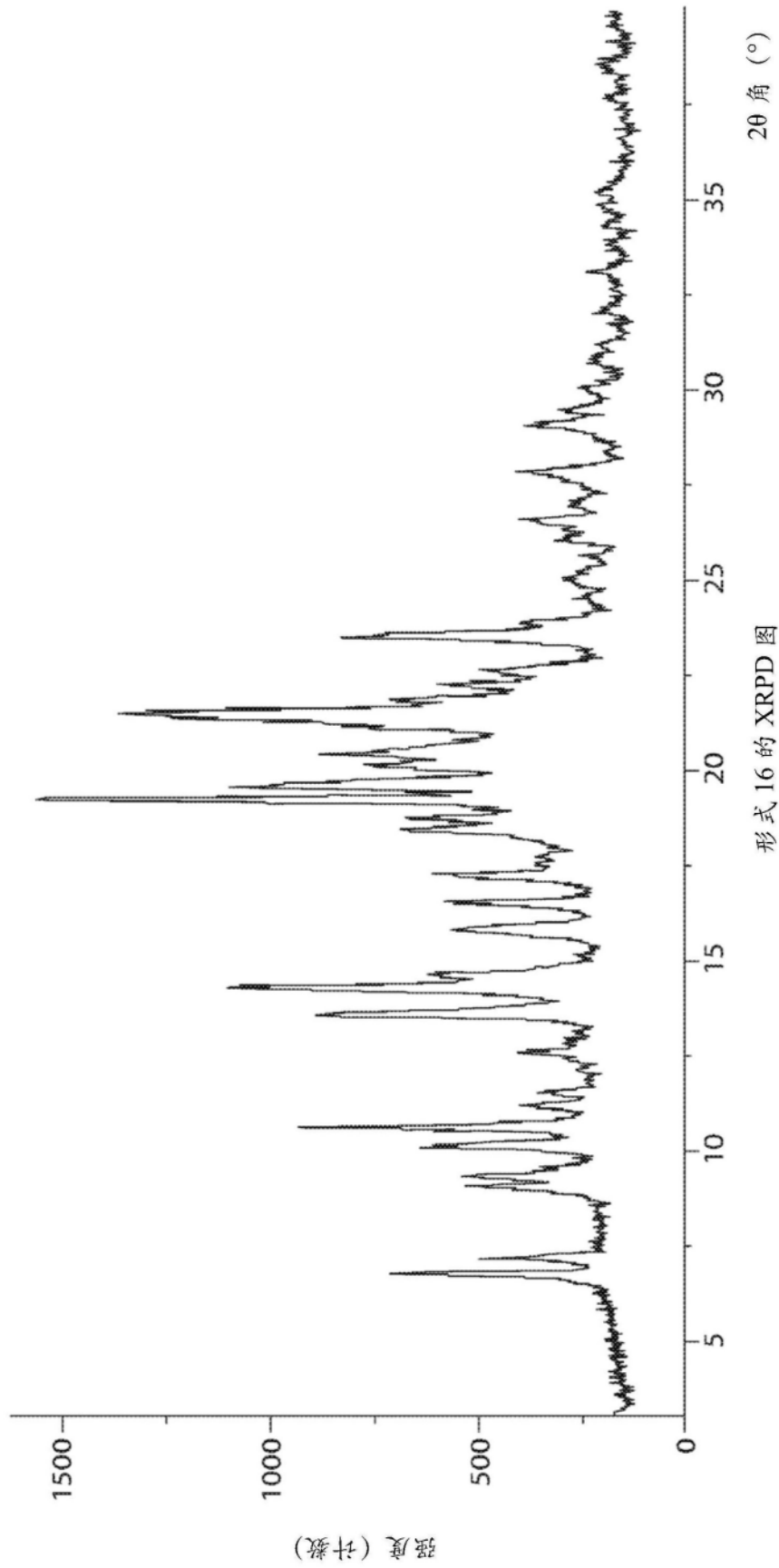
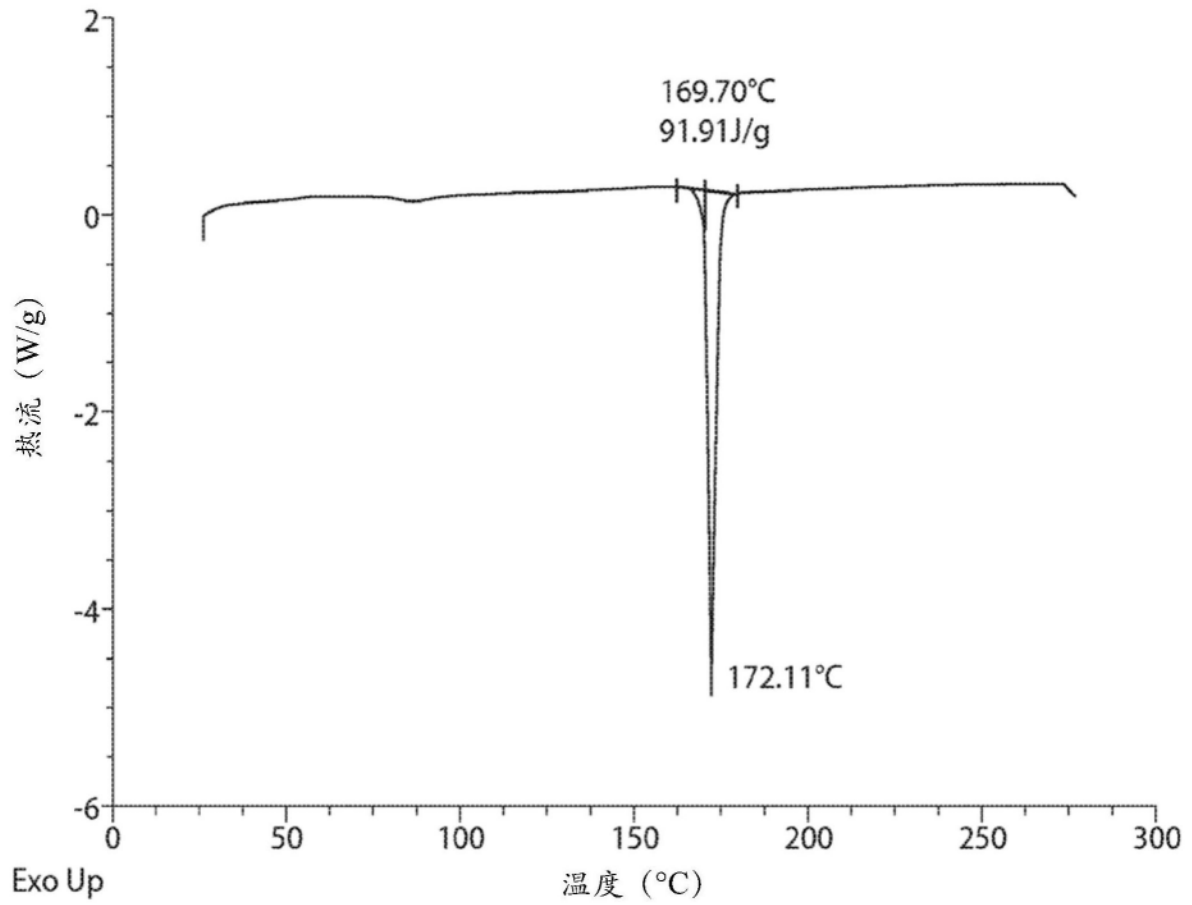
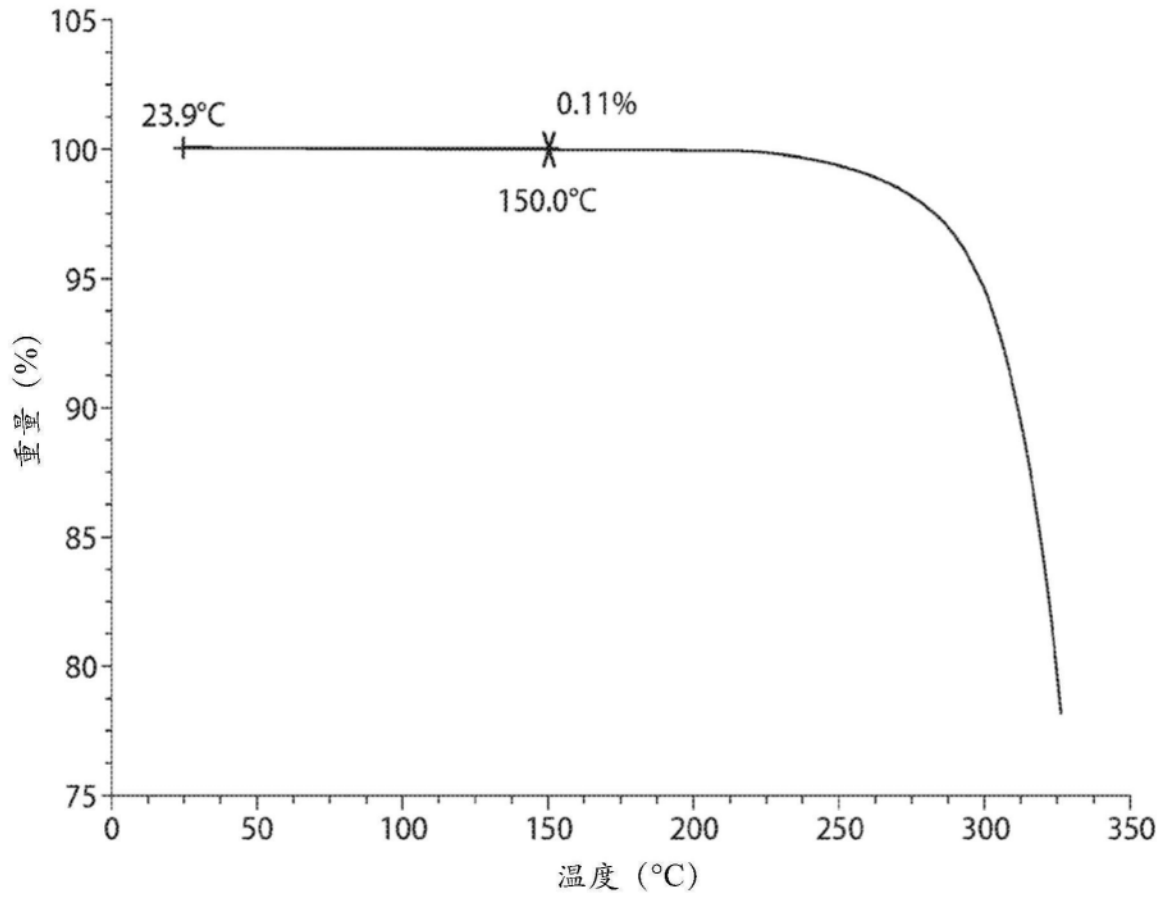


图34



形式 16 的 DSC 曲线

图35



形式16的TGA曲线

图36

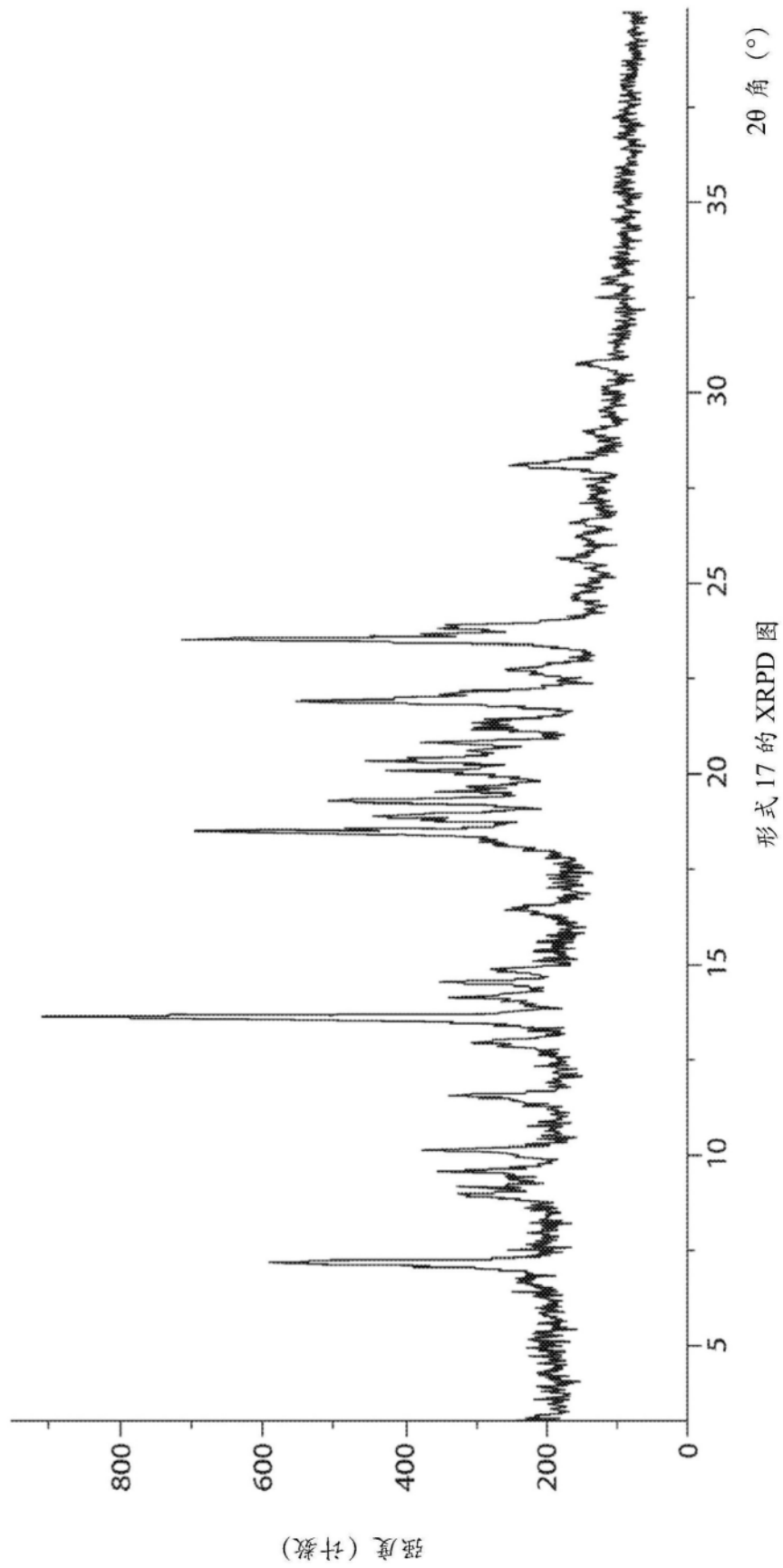


图37

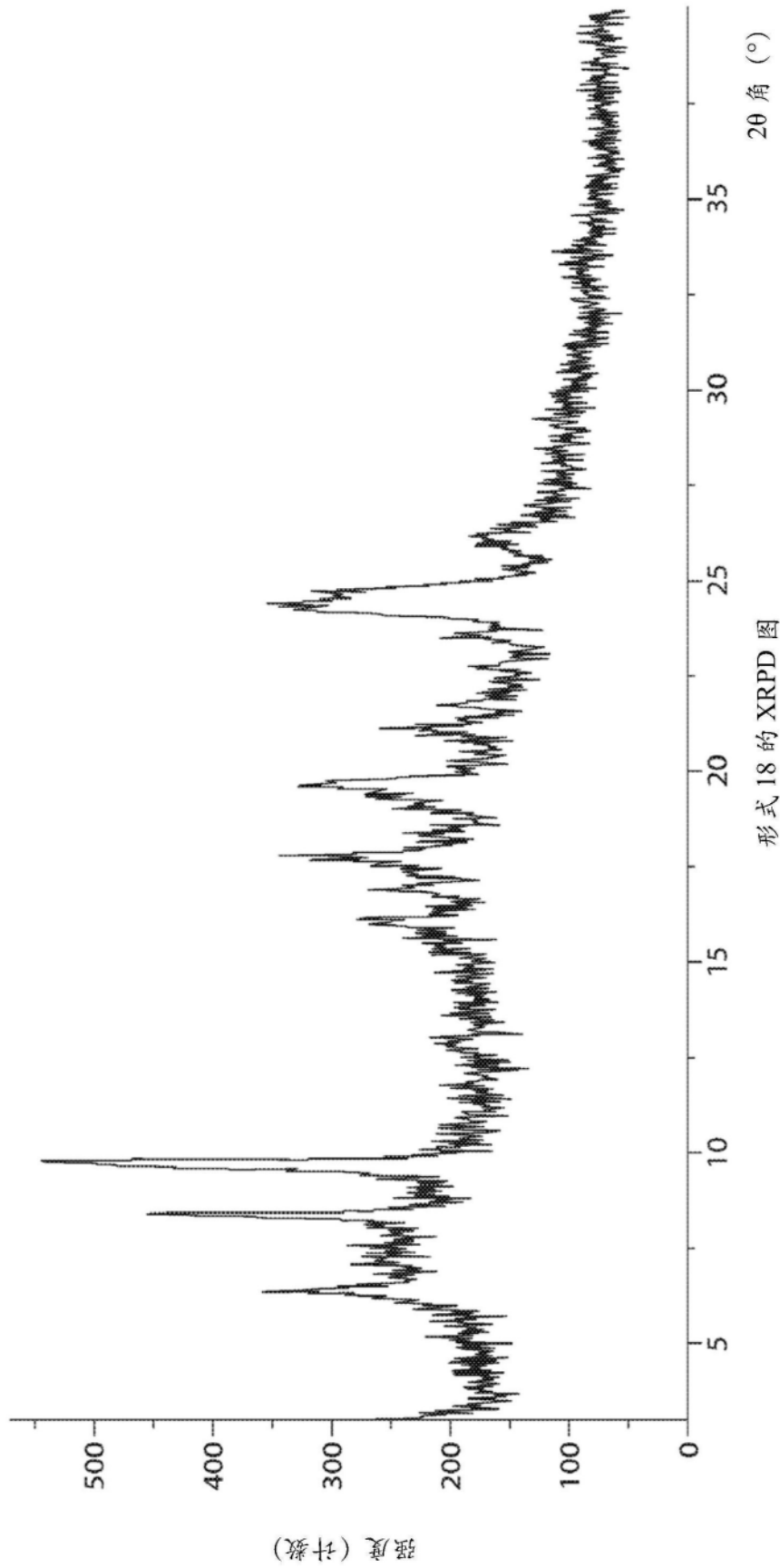


图38

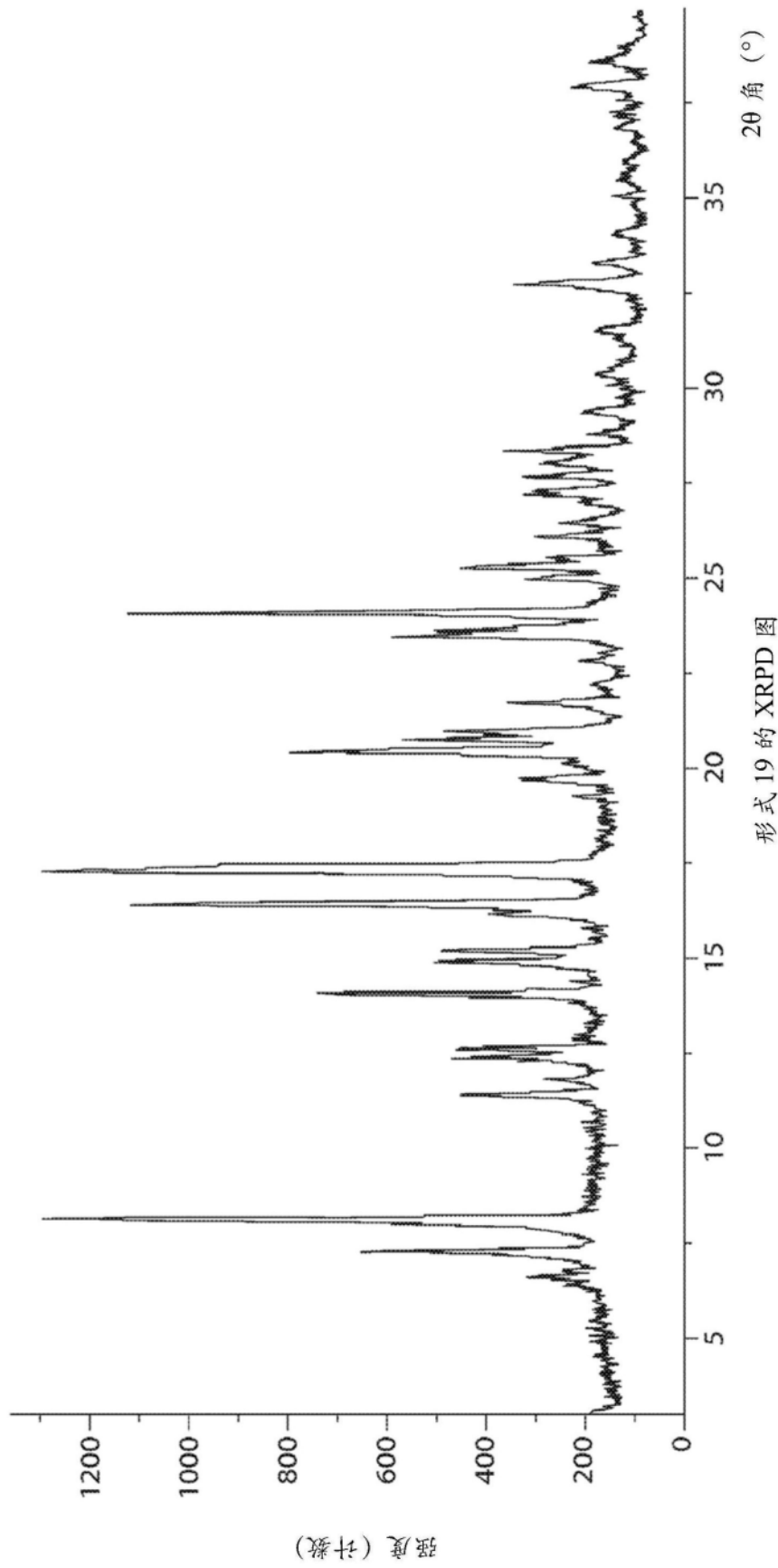


图39